

---

Aus dem  
Institut für Veterinär-Pathologie  
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Prävalenz, Morphologie und Entwicklung histomorphologischer Alterationen im  
Endometrium des Rindes in Abhängigkeit von Alter und Parität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)  
durch die Veterinärmedizinische Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von  
Kirsten Busenbach  
aus Kirchen (Sieg)

Leipzig, 2013

---

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Uwe Truyen  
Betreuer: Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon

Gutachter: Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon  
Institut für Veterinär-Pathologie  
Veterinärmedizinische Fakultät  
der Universität Leipzig  
An den Tierkliniken 33,  
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. vet. T. Wittek  
Klinik für Wiederkäuer  
Veterinärmedizinische Universität Wien  
Veterinärplatz 1  
A – 1210 Wien

Tag der Verteidigung: 25. Juni 2013

---

Für meine Mutter

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Die Endometriumbiopsie beim Rind .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Aufbau und Morphologie des Rinderuterus.....	2
2.1.2 Allgemeines zur Entnahme von Endometriumbiopsaten .....	3
2.1.3 Zyklische Veränderungen .....	5
2.1.4 Involution / Puerperium .....	6
<b>2.2 Ausgewählte endometriale Veränderungen beim Rind .....</b>	<b>6</b>
2.2.1 Endometritis .....	6
2.2.1.1 Allgemeines .....	6
2.2.1.2 Klinik .....	7
2.2.1.3 Vaginoskopie .....	11
2.2.1.4 Metrichack®.....	11
2.2.1.5 Zytologie.....	12
2.2.1.6 Sonografie.....	13
2.2.1.7 Bakteriologie.....	14
2.2.1.8 Histologie.....	15
2.2.1.9 Einflussfaktoren für das Auftreten einer Endometritis .....	21
2.2.1.10 Einflüsse einer Endometritis auf die Fertilität .....	22
2.2.2 Endometrose / periglanduläre Fibrose .....	23
2.2.3 Endometriale Zysten .....	25
<b>2.3 Morphologie und Pathologie der Gefäße .....</b>	<b>26</b>
2.3.1 Gefäßversorgung des Rinderuterus.....	26
2.3.2 Gefäßmorphologie .....	27
2.3.3 Angiopathien .....	29
2.3.3.1 Entzündliche Gefäßveränderungen .....	29
2.3.3.2 Nicht-entzündliche Gefäßveränderungen .....	29
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Tiergut .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2 Methoden .....</b>	<b>37</b>

3.2.1	Histologische Präparation .....	37
3.2.2	Lichtmikroskopische Untersuchung .....	38
3.2.2.1	Beurteilung der Endometritis .....	38
3.2.2.2	Beurteilung der Endometrose .....	41
3.2.2.3	Beurteilung der Angiosklerose .....	43
3.2.3	Statistik .....	51
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Histomorphologische Befunde im Endometrium von Färsen (Gruppe A) .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Histomorphologische Befunde im Endometrium von klinisch-gynäkologisch gesunden Kühen (Gruppe B) .....</b>	<b>52</b>
4.2.1	Prävalenzen .....	53
4.2.1.1	Endometritis .....	53
4.2.1.2	Lymphfollikel .....	54
4.2.1.3	Endometrose .....	55
4.2.1.4	Angiosklerose .....	57
4.2.2	Befundkombinationen .....	58
4.2.3	Einflüsse von Parität und endometrialen Befunden auf die Fertilität .....	60
<b>4.3</b>	<b>Diagnostik vaskulärer Alterationen mittels Pikrosiriusrot-Färbung.....</b>	<b>62</b>
4.3.1	Nachweis arterieller Gefäße in der Biopsie .....	62
4.3.2	Morphologische Veränderungen im Rahmen der Angiosklerose .....	63
4.3.3	Prävalenz der Angiosklerose .....	65
4.3.4	Korrelationen zwischen Parität und Angiosklerose .....	67
4.3.5	Vergleich der Gefäßdiagnostik mittels H.E.- und Pikrosiriusrot-Färbung .....	69
<b>4.4</b>	<b>Verlaufsuntersuchung (Gruppe C) .....</b>	<b>71</b>
4.4.1	Endometritis .....	71
4.4.2	Endometrose .....	72
4.4.3	Angiosklerose .....	74
4.4.3.1	Angiosklerose-Prävalenzen durch Beurteilung mittels H.E.-Färbung .....	74
4.4.3.2	Angiosklerose-Prävalenzen durch Beurteilung mittels Pikrosiriusrot- Färbung .....	74
4.4.3.3	Beurteilung des Charakters der Faserzubildungen mittels Pikrosiriusrot- Färbung.....	76

4.4.3.4	Vergleichende Betrachtung der Befunde in Erst- und Zweitbioptat desselben Tieres.....	76
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>79</b>
<b>5.1</b>	<b>Ziel der Arbeit .....</b>	<b>79</b>
<b>5.2</b>	<b>Kritische Beurteilung des Materials .....</b>	<b>79</b>
<b>5.3</b>	<b>Endometritis .....</b>	<b>80</b>
5.3.1	Endometritis in der Gruppe B (Einzelbioptate) .....	80
5.3.1.1	Endometritis-Prävalenz .....	80
5.3.1.2	Alters- und paritätsassoziierte Einflüsse .....	84
5.3.2	Endometritis in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung) .....	85
5.3.2.1	Prävalenz .....	85
5.3.2.2	Individuelle Prädisposition .....	85
5.3.2.3	Prädisponierende endometriale Veränderungen .....	86
5.3.3	Schlussfolgerung .....	86
<b>5.4</b>	<b>Lymphfollikel .....</b>	<b>88</b>
5.4.1	Nachweis von Lymphfollikeln in der Gruppe B (Einzelbioptate) .....	88
5.4.2	Nachweis von Lymphfollikeln in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung) .....	89
5.4.3	Schlussfolgerung .....	90
<b>5.5</b>	<b>Endometrose .....</b>	<b>91</b>
5.5.1	Endometrose in der Gruppe B (Einzelbioptate) .....	91
5.5.1.1	Prävalenz .....	91
5.5.1.2	Prädisponierende Faktoren .....	94
5.5.2	Endometrose in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung) .....	94
5.5.2.1	Prävalenz .....	94
5.5.2.2	Prädisponierende Faktoren .....	95
5.5.3	Schlussfolgerung .....	95
<b>5.6</b>	<b>Angiosklerose .....</b>	<b>96</b>
5.6.1	Angiosklerose in der Gruppe B (Einzelbioptate) .....	96
5.6.1.1	Prävalenz .....	96
5.6.2	Angiosklerose in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung) .....	96
5.6.2.1	Prävalenz .....	96
5.6.2.2	Prävalenz-Entwicklung (Erst-/Zweitbioptat) .....	97
5.6.2.3	Morphologische Aspekte .....	99

---

<b>5.7</b>	<b>Allgemeine Aspekte .....</b>	<b>102</b>
5.7.1	Unterscheidung von alters- und abkalbungsassoziierten Veränderungen .....	102
5.7.2	Prognostische Beurteilung endometrialer Veränderungen im Hinblick auf die Fertilität .....	103
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>108</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>A-1</b>
9.1	Tabellenverzeichnis .....	A-1
9.2	Bilddokumentation .....	A-15
9.3	Diagramme .....	A-19

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Arterie(n)
Aa	Arteriole(n)
AA	Anzahl der Abkalbungen
Abb.	Abbildung
AS	Angiosklerose
E	Elastose
E.coli	Escherichia coli
EF	Elastofibrose
EI	Endometritis
EO	Endometrose
F	Fibrose
FE	Fibroelastose
ggr	geringgradig
H.E.	Hämalaun-Eosin
hgr	hochgradig
IK	interkarunkulär
K	karunkulär
LF	Lymphfollikel
MEE	Membrana elastica externa
MEI	Membrana elastica interna
mgr	mittelgradig
obB	ohne besonderen Befund
p.p.	post partum
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
S.	Seite
SC	Stratum compactum
SS	Stratum spongiosum
u.a.	unter anderem
V	Vene(n)
Vv	Venule(n)
z.T.	zum Teil



# 1 EINLEITUNG

Die Endometriumbiopsie zählt beim Pferd schon seit vielen Jahren zu den gut etablierten diagnostischen Hilfsmitteln zur prognostischen Einschätzung der Fertilität. Nach dem Beurteilungsschema von KENNEY u. DOIG (1986), modifiziert nach SCHOON et al. (1992), lassen sich anhand der in der Biopsie erhobenen Befunde vier Kategorien definieren. Beurteilungskriterien sind hier die Ausprägung von Endometritis, Endometrose sowie Lymphlakunen. Desweiteren führt eine länger als zwei Jahre andauernde Günstzeit, ein Alter über 18 Jahre und eine Atrophie des Endometriums während der physiologischen Decksaison zu einer Verschlechterung der Abfohlwahrscheinlichkeit (KENNEY u. DOIG 1986, SCHOON et al. 1992).

Um in Zukunft möglicherweise eine ähnliche, statistisch gesicherte Prognose für eine erfolgreiche Abkalbung auch beim Rind stellen zu können, scheint es zunächst essentiell, sich einen Überblick über die Art, Morphologie und Häufigkeit der im bovinen Endometrium auftretenden pathologischen Veränderungen zu verschaffen. Weiterhin muss untersucht werden, welche dieser Alterationen bei fertilen Tieren vorzufinden sind und bis zu welchem Ausmaß sie noch mit einer Trächtigkeit bzw. mit der Geburt eines lebenden Kalbes zu vereinbaren sind. Ebenfalls ist von Interesse, inwieweit die auftretenden Veränderungen durch das Alter und die Anzahl der Abkalbungen beeinflusst werden und ob bzw. in welchem Ausmaß sie reversibel sind.

Da die Endometriumbiopsie ein kostengünstiges und zuverlässiges diagnostisches Hilfsmittel ist, das einerseits dem behandelnden Tierarzt wichtige Erkenntnisse für die weitere Behandlung des Tieres liefert (z.B. bei klinisch nicht zu diagnostizierenden nicht-eitrigen Endometritiden), andererseits auch dem Landwirt als Entscheidungsgrundlage für die weitere Nutzung des Tieres dient, ist anzustreben, ein ähnliches System, wie es bereits bei der Stute besteht, in Zukunft auch für das Rind zu etablieren. Diese Arbeit soll dazu beitragen, weitere Einblicke in die Entwicklung endometrialer Veränderungen beim Rind zu erhalten und eine Interpretation der Befunde im Hinblick auf eine mögliche prognostische Bewertung zu ermöglichen.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Die Endometriumbiopsie beim Rind

#### 2.1.1 Aufbau und Morphologie des Rinderuterus

Der Uterus des Rindes besteht aus der Cervix uteri mit vier quergestellten ringförmigen Schleimhautfalten, dem Corpus uteri und zwei nach ventral widderhornartig aufgerollten Hörnern. Innerhalb jedes Horns liegen ca. 50 Karunkel, die in vier longitudinalen Reihen angeordnet sind und je nach Funktionszustand und Alter des Tieres unterschiedlich groß sind (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1982). Alle Anteile des Uterus zeigen einen einheitlichen dreischichtigen Wandaufbau. Dieser besteht von innen nach außen aus dem Endometrium (Tunica mucosa), dem Myometrium (Tunica muscularis) und dem Perimetrium (Tunica serosa) (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1982).

Innerhalb von Korpus und Hörnern bildet das hochprismatische, einreihige, stellenweise auch mehrreihige, teils kinozilientragende Oberflächenepithel die luminale Begrenzung der Tunica mucosa (LIEBICH 2009). Darunter befindet sich das Stroma endometrialis, das sich aus dem schmalen oberflächlichen Stratum compactum (SC) und dem breiteren darunterliegenden Stratum spongiosum (SS) zusammensetzt. Das SC enthält eine hohe Stromazelldichte mit zahlreichen Kapillaren, während im SS lockeres Bindegewebe sowie zahlreiche, je nach Funktionszustand unterschiedlich stark geschlängelte und verzweigte Uterindrüsen liegen (McENTEE 1990a). Charakteristisch für das SS ist das Auftreten knopfförmiger Vorwölbungen, die Karunkeln, die aus einer spinozellulären, bindegewebigen und reich vaskularisierten Grundlage bestehen und in denen keine Drüsen vorkommen (LIEBICH 2009). Auch im Bereich der Zervix sind keine Uterindrüsen vorhanden. Das Myometrium besteht aus einer inneren zirkulären (Stratum circulare) und einer äußeren longitudinalen (Stratum longitudinale) Muskellage. Zwischen beiden liegt eine ausgeprägte Gefäßschicht (Stratum vasculosum) (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1982). Das Perimetrium umfasst als seröser Überzug das Myometrium (LIEBICH 2009).

### 2.1.2 Allgemeines zur Entnahme von Endometriumbiopsaten

Schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird die Endometriumbiopsie beim Rind eingesetzt, um klinisch nicht erfassbare Veränderungen am Endometrium zu diagnostizieren. Erste Beschreibungen finden sich bei ZURGILGEN (1948), der anhand von Biopsaten den Einfluss von Östrogen auf das Endometrium untersucht. Studien zur Ursache einer Infertilität beim Rind mittels Biopsie werden von VAN DER KAAY (1952), MILLER (1951) und DONKER (1952), später auch von BRUS (1952, 1954) und KAMPELMACHER (1954) durchgeführt. Beschreibungen zu den unterschiedlichen Instrumenten finden sich bei diesen Autoren. SZEKY u. DOZSA (1955) benutzen bereits 1955 die in der humanen Gynäkologie eingesetzte Streifen-curette zur Entnahme von Gewebeproben aus dem bovinen Endometrium.

Die Endometriumbiopsie ist grundsätzlich bei Kühen und Färsen sowohl im Östrus als auch im Interöstrus möglich. Einige Autoren beschreiben jedoch in der Lutealphase eine erhöhte Anfälligkeit für uterine Infektionen nach der Biopsatentnahme und in der Folge eine **verminderte Fruchtbarkeit** (BLANK et al. 1953, ROWSON et al. 1953, SKJERVEN 1956, BONNETT et al. 1993). MILLER (1980) und ETHERINGTON et al. (1988) weisen einen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeit nach, wenn Tiere im Puerperium (Tag 25 und Tag 40 p.p. bzw. Tag 21 - 35 p.p.) biopsiert werden. Auch GRIFFIN et al. (1974) erzielen ähnliche Ergebnisse. Bei RODENBUSCH (2011) treten bei wiederholter Biopsatentnahme innerhalb eines Zyklus klinische Anzeichen einer Endometritis auf, weshalb eine mehrmalige Probenentnahme in kurzen Zeitabständen beim Rind vermieden werden sollte.

SKJERVEN (1956) führt Endometriumbiopsien im Zeitraum zwischen 25 Tagen vor und 13 Tagen nach erfolgreicher Besamung durch, wobei die Trächtigkeit im Folgenden normal verläuft. Dabei ist bei zahlreichen Tieren eine Trächtigkeit im zuvor biopsierten Horn nachweisbar. BRUS (1952, 1954) findet bei der Schlachtung von biopsierten Kühen nur „unbedeutende“ Wunden an der Entnahmestelle.

Der **Entnahmeort** der Biopate ist jeweils dorsomedial im rechten und/oder linken Horn am Übergang zur Bifurkation (SKJERVEN 1956, HARTIGAN et al. 1974, BONNETT et al. 1991b). McENTEE (1990) empfiehlt die Entnahme im ventralen oder medialen Uterusbereich, da hier die Gefahr der Perforation am geringsten sein soll. Gerade bei infizierten Uteri besteht dann die Gefahr einer Parametritis und Peritonitis.

Ein einziges Biopat gilt grundsätzlich als **repräsentativ** für das gesamte Endometrium (BRUS 1954, DEININGER 1956, DAWSON 1961, STUDER u. MORROW 1978, THEUS et al. 1979, MANSPEAKER u. HAALAND 1983, GONZALEZ et al. 1985, BONNETT et al. 1991c, RODENBUSCH 2011). Bei der Untersuchung verschiedener Lokalisationen im Uterus treten Diskrepanzen der Befunde meist nur bezüglich des Grades und nur selten im Hinblick auf den Charakter der Veränderung auf (FREI 1925, RODENBUSCH 2011). Die Prävalenz bzw. die Intensität der Alterationen ist im Uteruskörper und den kaudalen Anteilen der Hörner insgesamt am ausgeprägtesten, wobei zum Teil das rechte Horn deutlicher betroffen ist als das linke (MOSS et al. 1956, THEUS et al. 1979, METZNER u. WEILER 1994, KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000). Am besten sind Proben kaudal aus beiden Hörnern zu entnehmen (SKJERVEN 1956, THEUS et al. 1979, RODENBUSCH 2011). So wird auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, mindestens eine technisch einwandfreie Probe zu erhalten (THEUS et al. 1979).

Die **Qualität der Endometriumbioptate** ist abhängig vom Entnahmegerät, der Fähigkeiten des Tierarztes bei der Durchführung, dem Entnahmezeitpunkt (zeitlicher Abstand zur letzten Kalbung, Zyklusstand) und „individual animal variation“ (BONNETT et al. 1991b). Häufigstes Problem bei der Entnahme ist ein nicht passierbarer Zervixkanal, meist bei Erstkalbinnen (DAWSON 1959, BONNETT et al. 1991b). Für den erfahrenen Praktiker ist die Probenentnahme jedoch einfach und ohne Gefahr für das Tier durchzuführen (SZÉKY u. DOZSA 1955, SZÉKY u. DÓZSA 1956, SCHMIDT-ADAMOPOULOU 1978, SCHULZ 1991). Selbst wenn es zur Perforation des Uterus kommt, ist dies zum Teil nicht mit klinischen Symptomen verbunden (SKJERVEN 1956).

Der **Anteil der auswertbaren Bioptate** liegt, je nach Entnahmezeitpunkt und Lokalisation, zwischen 92,3 und 98 %, wobei die Proben aus dem Horn, in dem die letzte Trächtigkeit nicht stattgefunden hat, insgesamt häufiger auswertbar sind (BONNETT et al. 1991b). In einigen Biopataten (23 – 26 %) ist jedoch zum Teil kein auswertbares Epithel nachweisbar (SKJERVEN 1956, MILLER et al. 1980, BONNETT et al. 1991b). Als **entnahmebedingte Artefakte** sind vor allem Einstülpungen von Drüsen, Verzerrung von Drüsenepithelien, Ablösung des Oberflächenepithels, Blutungen und Ödeme zu nennen (McENTEE 1990b).

Auch bei **klinisch gesunden Tieren** und **makroskopisch unverändertem Uterus** können oft histologisch zahlreiche pathologische Befunde erhoben werden (DAWSON 1963, THEUS et al. 1979, KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012). Insbesondere die nicht-eitrige bzw. subklinische Endometritis sowie periglanduläre

Fibrosen und Angiosklerosen stehen hier im Vordergrund (THEUS et al. 1979, KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012). Die betroffenen Tiere fallen meist nur durch symptomlose Unfruchtbarkeit auf (SZÉKY u. DOZSA 1955, SCHULZ 1991).

Zytologie, bakteriologische Untersuchung, rektale Palpation und Sonografie liefern häufig unterschiedliche und nicht immer repräsentative Ergebnisse über den Zustand des Uterus (KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000, PLETICHA et al. 2009, MERBACH 2012). Insgesamt stellt die Biopsie ein unentbehrliches Hilfsmittel zur Erkennung subklinischer und chronischer Endometritiden bei Kühen dar, wodurch diese früh erkannt, eventuell bekämpft und damit verbundene ökonomische Verluste minimiert werden können (SCHMIDT-ADAMOPOULOU 1978). Schon SZÉKY u. DOZSA (1955) sind der Ansicht, dass die Uterusbiopsie als wertvolles Verfahren zur Prognosestellung dienen kann, insbesondere, um in symptomlosen Fällen die Ursache der Sterilität zu diagnostizieren und, falls möglich, eine geeignete Therapie einzuleiten bzw. bei unheilbaren Kühen auf eine solche zu verzichten und durch baldige Verwertung zusätzliche Kosten zu vermeiden. Die Endometriumbiopsie stellt damit die ideale Methode zur umfassenden Endometritisdiagnostik dar (GILBERT et al. 2005). Die Uterusbiopsie wird noch nicht routinemäßig eingesetzt. Gründe hierfür sind vor allem der zeitliche, finanzielle und logistische Aufwand und die Invasivität (BRETZLAFF 1987, GILBERT et al. 2005).

### **2.1.3 Zyklische Veränderungen**

Bei der Beurteilung von pathologischen Befunden im Endometrium muss immer auch der vorherrschende Zyklusstand mit seinen histomorphologischen Besonderheiten berücksichtigt werden. Häufig ist es nicht leicht, geringgradige entzündliche Prozesse von der Zellinfiltration während der Brunst abzugrenzen (THEUS et al. 1979, SCHULZ 1991).

Einigen Autoren beschreiben die morphologischen Veränderungen innerhalb des Zyklus als so geringfügig, dass die einzelnen Phasen nur schwer voneinander abgegrenzt werden können (ASDELL et al. 1949, DEININGER 1956, SCHULZ 1991). Zudem bestehen starke individuelle Variationen (SKJERVEN 1956). Hinzu kommt, dass bei der Untersuchung von Material geschlachteter Tiere berücksichtigt werden muss, dass man am Schlachthof weit mehr rindernde Kühe findet, als es unter Feldbedingungen klinisch zu erwarten wäre. Dabei kann häufig ein

Corpus luteum vorgefunden werden, wie es am 13. bis 16. Zyklustag vorliegt, und gleichzeitig ein Brunstfollikel. Diese Verhältnisse sind möglicherweise auf eine „unzeitgemäße Ovulation“ zurückzuführen, die „psychisch durch Stall- und Futterwechsel oder durch die Art des Transportes und die Massierung der Tiere (darunter viele Bullen) bedingt ist“ (DEININGER 1956). So kommt es möglicherweise in einigen Fällen zu einer falschen Einschätzung des Zyklusstandes, da ovarieller und endometrialer Zyklus bei diesen Kühen eventuell nicht übereinstimmen. In jedem Fall sollte auch das Alter des Tieres und der Verlauf des letzten Puerperiums bei der Beurteilung berücksichtigt werden (SKJERVEN 1956). Detaillierte Beschreibungen der zyklischen Veränderungen im Endometrium des Rindes sind der Literatur zu entnehmen (DEININGER 1956, SKJERVEN 1956, SZÉKY u. DÓZSA 1956, GONZALEZ et al. 1985, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012).

#### **2.1.4 Involution / Puerperium**

Bei Kühen mit ungestörtem Puerperium ist im Allgemeinen die Involution innerhalb von 40-50 Tagen abgeschlossen (GIER u. MARION 1968, GRIFFIN et al. 1974, SHELDON u. DOBSON 2004). RASBECH (1950) weist bei normalem Puerperalverlauf zwischen 2 und 3 Wochen p.p. Lymphozyten im SC nach, die das Epithel durchwandern und sich mit dem Lochialsekret vermischen. Etwa am 20. Tag p.p. sind die Karunkeln rückgebildet und reepithelisiert (SCHULZ 1991). Die gesamte Regeneration des Epithels ist etwa mit 25 Tagen p.p. komplett (SHELDON et al. 2006a).

## **2.2 Ausgewählte endometriale Veränderungen beim Rind**

### **2.2.1 Endometritis**

#### **2.2.1.1 Allgemeines**

Der Begriff **Endometritis** bezeichnet per definitionem eine Entzündung der Uterusschleimhaut (McENTEE 1990b, GILBERT et al. 2005), die nicht tiefer als zum SS reicht (BONDURANT

1999). Sie ist abzugrenzen von der **Metritis**, bei der alle Schichten des Uterus betroffen sind (BONDURANT 1999), der **Perimetritis**, die eine Entzündung der Serosa des Uterus darstellt und der **Parametritis**, also einer Entzündung des Bandapparates des Uterus und des umliegenden Gewebes (McENTEE 1990b, SCHULZ 1991). Eine Beschränkung der entzündlichen Prozesse auf die Tunica muscularis (**Myometritis**) kommt selten und meist nur herdförmig vor (SCHULZ 1991). Da eine klinische Unterscheidung oft schwierig ist, werden insbesondere die Begriffe Endometritis und Metritis häufig synonym verwendet oder anhand anderer Kriterien beurteilt (siehe 2.2.1.2 Klinik). Eine universell akzeptierte einheitliche Definition der Endometritis beim Rind existiert nicht (GILBERT et al. 2005).

### 2.2.1.2 Klinik

Zu den klinischen **Untersuchungen** am Genitalapparat des Rindes zählen insbesondere die Adspektion (vaginaler Ausfluss, Umfangsvermehrungen, Verletzungen, etc.) sowie die manuelle vaginale und rektale Untersuchung (LENZ 2004). All diese Methoden sind relativ schnell und einfach durchführbar, kostengünstig, wenig invasiv und liefern schnelle Ergebnisse, so dass auf Basis der Befunderhebung eine Therapie sofort eingeleitet werden kann (BRETZLAFF 1987, LEBLANC et al. 2002, WILLIAMS et al. 2007, SHELDON et al. 2008). Dabei gilt die **Adspektion** als wenig sensitiv, da weniger als die Hälfte der an einer Endometritis erkrankten Tiere anhand von äußerlich sichtbarem Ausfluss erkannt werden (DOHMEN et al. 1995, DRILLICH et al. 2002).

Die **rektale Palpation** ist unter Praxisbedingungen die häufigste Untersuchungsmethode zur Erkennung uteriner Infektionen, gilt aber als zu unspezifisch und nicht sensitiv genug zur Diagnose einer Endometritis (PAISLEY et al. 1986, BRETZLAFF 1987, GILBERT 1992). Mittels rektaler Untersuchung können exsudative entzündliche Prozesse im Uterus, Größenunterschiede und Formveränderungen zwischen den Hörnern sowie lokale Umfangsvermehrungen (Neoplasien, Granulome) diagnostiziert werden (GONZALEZ et al. 1985).

Viele Autoren halten die **Untersuchung von vaginalem Inhalt** für die präziseste Methode zur Endometritisdagnostik (BRETZLAFF 1987, SHELDON u. NOAKES 1998, LEBLANC et al. 2002). Die Beurteilung des Sekrets kann nach manueller vaginaler Untersuchung erfolgen, mittels Vaginoskopie (SHELDON et al. 2006a, SCHULT 2009) oder mit Hilfe des Metrichcks® (McDOUGALL et al. 2007, PLETICHA et al. 2009, DUBUC et al. 2010).

Zahlreiche Autoren haben versucht, einheitliche Definitionen für die klinischen Erkrankungen des Uterus herauszuarbeiten (LEBLANC et al. 2002, SHELDON et al. 2002a, SHELDON et al. 2006a). Als Diagnosekriterien werden oft Auftreten und Beschaffenheit von vaginalem Ausfluss, Zeitpunkt der Erkrankung p.p. und Störung des Allgemeinbefindens mit Fieber, sowie z.T. rektale Befunde herangezogen. So findet sich in der Literatur eine recht uneinheitliche Nomenklatur und Einteilung entzündlicher Veränderungen des Genitaltraktes, wie **Metritis** (OLSON et al. 1986, SCHULZ 1991, SMITH et al. 1998, BONDURANT 1999, DE KRUIF 1999) **akute Metritis** (wobei zwischen akuter puerperaler bzw. toxischer und akuter klinischer Metritis differenziert wird), **chronische Endometritis** (in klinische und subklinische Form unterteilt), **puerperale Metritis**, **klinische Metritis** (SHELDON et al. 2008), **klinische Endometritis** (SHELDON u. NOAKES 1998), **akute Endometritis** (McENTEE 1990b, DE KRUIF 1999) und **subakute bzw. chronische Endometritis** (DOHMEN et al. 1995, DE KRUIF 1999) (Tab.2.1, S. 9).

Im internationalen Schrifttum treten häufig **synonyme Bezeichnungen** für dieselbe Erkrankungen auf, z.B. „akute Endometritis“, „acute puerperal metritis“ (OLTENACU et al. 1990a, GILBERT 1992), „septic metritis“, „toxic puerperal metritis“ oder „acute toxic metritis“ (OLSON et al. 1986, SMITH et al. 1998, DRILLICH et al. 2001). Bei Ansammlung von eitrigem Material im Uteruslumen aufgrund von geschlossener Zervix und persistierendem Corpus luteum liegt eine **Pyometra** vor (BERCHTOLD 1982, McENTEE 1990b, SCHULZ 1991, DE KRUIF 1999).

Die Diagnose einer **chronischen Endometritis** ist klinisch relativ schwierig. Es stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung, allerdings fehlt ein Goldstandard (PLETICHA u. HEUWIESER 2009). Neben transrektaler Palpation, manueller vaginaler Untersuchung (BRETZLAFF 1987, SHELDON u. NOAKES 1998, SHELDON et al. 2002a), Vaginoskopie mittels Spekulum und Hysteroskopie (DEVINE u. LINDSAY 1984, METZNER 1992), stellen die Zytologie aus Uterusspülproben oder Abstrichen (KASIMANICKAM et al. 2004, RAAB 2004, GILBERT et al. 2005, SHELDON et al. 2006a, CHEONG et al. 2011), die Uterusbiopsie (GRIFFIN et al. 1974, BONNETT et al. 1991b) und der Metrichcek® (Simcro, Neuseeland) (GILBERT et al. 2005, McDOUGALL et al. 2007, PLETICHA et al. 2009, DUBUC et al. 2010) wichtige diagnostische Methoden dar. Bei einer nicht-eitrigen Endometritis bestehen selbst makroskopisch keine oder nur sehr geringgradige Entzündungsanzeichen in Form von Hyperämie und mäßiger Exsudation (SCHULZ 1991).



Die **subklinische Endometritis** wird z.T. zu den chronischen Endometritiden gezählt und ist charakterisiert durch geringgradige oder örtlich begrenzte entzündliche Veränderungen bei Fehlen klinischer Symptome (BERCHTOLD 1982). Einziger Hinweis ist meist nur das Umrindern der Tiere. Wenn keine klinischen Hinweise (rektale und vaginoskopische Untersuchung) auf eine Endometritis bestehen, spricht man von subklinischer Endometritis, wenn mittels Uteruszytologie >18 % PMNs innerhalb von 21-33 Tagen p.p. bzw. >10 % PMNs zwischen 34 und 47 Tag p.p. nachgewiesen werden können (KASIMANICKAM et al. 2004, SHELDON et al. 2008). Zahlreiche andere Einteilungen sind in der Literatur zu finden (Tab.2.2, S. 12), wobei zum Teil ohne Angabe von Entzündungscharakter oder -verlauf lediglich eine graduelle Einteilung der Veränderungen erfolgt (MILLER et al. 1980). Da die Untersuchungsmethoden je nach Autor sehr unterschiedlich ausfallen und auch die Zeitpunkte der Diagnosestellung stark variieren, ist eine vergleichende Betrachtung unterschiedlicher Studien oft schwierig.

Die **Prävalenz von klinischen Endometritiden** liegt, je nach Autor, im Zeitraum von 14 bis 41 Tagen p.p. zwischen 7,8 % und 73 % (MILLER et al. 1980, CURTIS et al. 1985, SCHULZ 1991, METZNER 1992, KNUTTI et al. 2000, LEBLANC et al. 2002, SHELDON et al. 2008) und ist aufgrund der Häufigkeit transienter puerperaler Entzündungen schwer zu interpretieren (GILBERT et al. 2005). PAISLEY et al. (1986) gehen davon aus, dass aufgrund von mangelnder Kenntnis der Qualität des physiologischen postpartalen uterinen Sekrets die Diagnose einer Endometritis in diesem Zeitraum oft irrtümlich gestellt wird. Dabei wird häufig das Auftreten von rötlich-braunem Sekret innerhalb der Vagina in den ersten 10-14 Tagen p.p. als Zeichen einer Entzündung interpretiert, wobei solche Befunde beim Rind im Rahmen der uterinen Involution als normal anzusehen sind und keiner Therapie bedürfen (PAISLEY et al. 1986).

**Tab.2.1:** Einteilung der uterinen Entzündungen anhand klinischer Befunde (Auswahl)

Diagnose	Definition	Autor
<b>Endometritis</b>	oberflächliche Entzündung, die nur das Endometrium betrifft	BONDURANT (1999) SCHULZ (1991) McENTEE (1990)

<b>Diagnose</b>	<b>Definition</b>	<b>Autor</b>
<b>Toxische puerperale Endometritis</b>	Fieber, Anorexie, Rückgang der Milchleistung, stinkender, wässriger Uterusausfluss	SMITH et al. (1998)
<b>klinische Endometritis</b>	eitriger Uterusausfluss ab dem 21. Tag p.p. oder mukopurulener Ausfluss nach dem 26. Tag p.p.	SHELDON et al. (2006a)
<b>Metritis</b>	schwere Entzündungsreaktion, die alle Schichten des Uterus betrifft	BONDURANT (1999) McENTEE (1990)
<b>puerperale Metritis</b>	abnormal vergrößerter Uterus, stinkender, wässriger, rot-brauner Uterusausfluss, Symptome einer Allgemeinerkrankung (Rückgang der Milchleistung, Mattheit, Anzeichen einer Toxämie), Fieber > 39,5°C, innerhalb von 21 Tagen p.p.	SHELDON et al. (2006a)
<b>klinische Metritis</b>	abnormal vergrößerter Uterus, eitrig Uterusausfluss, keine Symptome einer Allgemeinerkrankung innerhalb von 21 Tagen p.p.	SHELDON et al. (2006a)
<b>Pyometra</b>	eitrige Entzündung des Endometriums mit Ansammlung von erheblichen Flüssigkeitsmengen im Uteruslumen	BONDURANT (1999)
	eitriger Uterusinhalt mit Verschluss der Zervix	SCHULZ (1991)
	Ansammlung von eitrigem Uterusinhalt mit Nachweis eines persistierenden Corpus luteum und geschlossener Zervix	SHELDON et al. (2006a)
	Ansammlung von Exsudat im Uteruslumen mit Nachweis eines Corpus luteum	McENTEE (1990)

### **2.2.1.3 Vaginoskopie**

Bei der Vaginoskopie wird ein steriles Spekulum (Röhren- / Spreizspekulum) in die zuvor mit trockenen Einwegtüchern gereinigte Vulva eingeführt und bis zur Zervix vorgeschoben (SHELDON et al. 2006a, SCHULT 2009). Diese Untersuchungsmethode ermöglicht neben der Beurteilung von Menge und Beschaffenheit des uterinen Ausflusses aus dem äußeren Muttermund auch eine Adspektion der Schleimhaut von Vagina und Zervix (Farbe, Feuchtigkeit, Auflagerungen), sowie der Form und des Öffnungsgrades der Zervix (SCHULT 2009). Die erhobenen Befunde geben wichtige Hinweise auf die Lokalisation der Entzündung, die Involutionsprozesse oder den Zyklusstand (SHELDON et al. 2006a). Allerdings birgt die Methode die potentielle Gefahr der Krankheitsübertragung bei fehlender oder mangelhafter Desinfektion des Spekulums und ist, im Gegensatz zur manuellen Untersuchung, etwas kostenintensiver und aufwendiger für den Untersuchenden (LEBLANC et al. 2002). Insgesamt gilt die Vaginoskopie als genaueres Verfahren zur Endometritis-Diagnostik verglichen mit der rektalen Palpation (MILLER et al. 1980, DOHMEN et al. 1995, LEBLANC et al. 2002). Insbesondere bei der Diagnose von subakuten und chronischen Endometritiden und zur Beurteilung des Behandlungserfolges soll die Vaginoskopie besser geeignet sein (DOHMEN et al. 1995). Weiterhin korrelieren die Befunde der Untersuchung mittels Spekulum im Vergleich zur rektalen Palpation stärker mit den Ergebnissen der Bakteriologie (MILLER et al. 1980). Allerdings kann auch bei Tieren mit vaginalem Ausfluss ein histologisch unauffälliges Endometrium vorliegen (METZNER M. u. WEILER H. 1994).

### **2.2.1.4 Metrichheck®**

Eine relativ neue Untersuchungsmethode stellt der Metrichheck® dar. Dieser besteht aus einer Gummihalbkuugel, die an einem Edelstahlstab befestigt in die Vagina eingeführt wird, um beim Zurückziehen Sekret aus zervixnahen Bereichen zu erhalten und beurteilen zu können. Die Ergebnisse sind mit denen der Vaginoskopie zu vergleichen, jedoch mit geringerem Aufwand zu erzielen (SHELDON et al. 2002a, McDOUGALL et al. 2007, PLETICHA et al. 2009, DUBUC et al. 2010).

### 2.2.1.5 Zytologie

Mittels der Zytologie werden Ausstriche von Uterusspülproben oder –abstrichen (Zytobrush) mikroskopisch auf das Vorliegen von Entzündungszellen untersucht (KASIMANICKAM et al. 2004, RAAB 2004, GILBERT et al. 2005, SHELDON et al. 2006a, WESTERMANN et al. 2010, CHEONG et al. 2011). Ausschlaggebend für die Diagnose einer Endometritis ist dabei meist der Anteil der PMNs an der Gesamtzellzahl. Während jedoch einigen Autoren schon der Nachweis einzelner PMNs genügt, setzen andere bestimmte Grenzwerte für die Diagnose oder strikte Intervalle für die Graduierung der Entzündung (Tab.2.2 S.12). Die Zytologie dient vor allem der Feststellung subklinischer Endometritiden (GILBERT 1992, KASIMANICKAM et al. 2004). GILBERT (2005) entnimmt in seiner Studie Uterusspülproben (20ml sterile Kochsalzlösung) und definiert die Endometritis durch Vorliegen von „zytologischen Hinweisen auf eine Entzündung“. Retrospektiv konnte eine Mindestgrenze von 5 % PMNs an den Gesamtzellen als gute Richtlinie betrachtet werden. Die Zytologie ist in ihrer Aussagekraft der rektalen Palpation überlegen (GILBERT 1992). Die Diagnose einer chronischen nicht-eitrigen Endometritis ist mittels Zytologie jedoch nicht möglich (MERBACH 2012).

Die **Prävalenz einer subklinischen Endometritis**, die anhand der Zytologie diagnostiziert wird, kann zwei Wochen p.p. bei 100 % liegen und nimmt bis zur achten Woche auf 41 % ab. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei allen Kühen während der Involution entzündliche Prozesse im Uterus vorliegen (GILBERT et al. 2005). Möglicherweise hat auch der Zyklus einen Einfluss auf den Nachweis von PMNs im zytologischen Ausstrich (KNUTTI 1996, GILBERT et al. 2005), da in Follikel- und Lutealphase ein unterschiedlicher Gehalt an freien Zellen im Endometrium vorliegt (DEININGER 1956, GONZALEZ et al. 1985, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012).

**Tab.2.2:** Grenzwerte für die zytologische Diagnose einer subklinischen Endometritis bei verschiedenen Autoren

Autor	Grenzwert
SALASEL et al. (2010)	$\geq 3$ % PMNs (190 +/- 40 Tage p.p.)
RAAB (2004), GILBERT et al. (2005) (40-60 Tage p.p.)	$\geq 5$ % PMNs

<b>Autor</b>	<b>Grenzwert</b>
GALVAO et al. (2009), PLÖNTZKE (2010) (18–52 Tage p.p.), SENOSY et al. (2012)	> 5 % PMNs
DUBUC et al. (2010)	> 6 % PMNs
BARLUND et al. (2008) (28-41 Tage p.p.)	> 8 % PMNs
CHEONG et al. (2011), MERBACH (2012)	> 10 % PMNs
GREEN et al. (2011)	> 18 % PMNs
WESTERMANN et al. (2010), KAUFMANN et al. (2010)	> 5 % bzw. >18 % PMNs
KASIMANICKAM et al. (2004), SHELDON et al. (2008)	> 18 % PMNs (20-33 Tage p.p.) > 10 % PMNs (34-47 Tage p.p.)
HAMMON et al. (2006)	> 25 % PMNs (28 +/- 3 Tage p.p.)

### 2.2.1.6 Sonografie

Die transrektale Sonografie erlaubt eine objektive Messung von Uterus- und Zervixdurchmesser, sowie eine Beurteilung des Inhalts anhand seiner Echogenenität (KASIMANICKAM et al. 2004, SHELDON et al. 2006b). Die Darstellung der Zervix und des Uterus sowie der Ovarien ist mit dieser Technik problemlos möglich (PIERSON u. GINTHER 1987, WILLIAMS et al. 2007, BARLUND et al. 2008, SENOSY et al. 2009).

**Vorteile** der Sonografie bestehen in ihrer Nicht-Invasivität und des Fehlens von Nebenwirkungen. Sie ist schnell und einfach durchführbar und am Einzeltier so oft wie nötig wiederholbar. Weiterhin ist sie relativ leicht zu erlernen (PETER 1992, SCHULT 2009). Da sie direkter, akurater und präziser ist, verbessert und objektiviert sie die Ergebnisse der rektalen Palpation (PETER 1992).

Der **Nachteil** und einer der Hauptgründe, warum die Nutzung der Sonografie in der Rinderpraxis beschränkt ist, sind die Anschaffungskosten für Gerät und Ausrüstung (PIERSON u. GINTHER 1987, PETER 1992).

**Anzeichen einer intrauterinen Infektion** im Ultraschallbild sind „getrübte Flüssigkeit im Uteruslumen und die Verdickung der Uteruswand und / oder des Endometriums“ (FISSORE et al. 1986, KÄHN 1997, LENZ 2004). Dabei sind weiße Reflexionen im Uterus als zellige Bestandteile und damit als Entzündungsanzeichen anzusehen (FISSORE et al. 1986). Liegen

hochgradige Flüssigkeitsansammlungen vor, können bei längerer Betrachtungsdauer meist Turbulenzen innerhalb der Flüssigkeit beobachtet werden (KÄHN 1997).

Die Diagnose einer nicht-exsudativen Endometritis ist mittels Sonografie nur schwer oder gar nicht möglich (GRUNERT u. BERCHTOLD 1999).

#### 2.2.1.7 Bakteriologie

Eine bakteriologische Untersuchung kann aus Spül- und Tupferproben oder aus Gewebeproben des Uterus erfolgen (ELLIOT et al. 1968, MESSIER et al. 1984, NOAKES et al. 1989, BONNETT et al. 1991a, GILBERT 1992). Insgesamt bestehen sehr unterschiedliche Ansichten, was als bakteriologischer Normalbefund im Uterus zu werten ist. Einige Autoren gehen grundsätzlich von einem **sterilen Milieu** aus (DAWSON 1959, EDUVIE et al. 1984, HUSSAIN et al. 1990). Andere sind der Überzeugung, dass eine **Normalflora** im bovinen Uterus existiert, da selbst in der Gebärmutter trächtiger Tiere Keime vorhanden sein können (DAWSON 1950, DAWSON 1959, DAWSON 1963). EDWARDS (1933) führt den Nachweis von Erregern im graviden Uterus allerdings auf technische Fehler zurück. In der postpartalen Periode besteht immer ein „septic environment“ (BONNETT et al. 1991a) im Uterus (ELLIOT et al. 1968, GRIFFIN et al. 1974, RUDER et al. 1981, PAISLEY et al. 1986, HUSSAIN et al. 1990, SHELDON et al. 2002b).

Insgesamt korreliert der Nachweis von Bakterien im Uterus relativ gut mit dem Nachweis von eitrigem vaginalem Sekret (Beurteilung mittels vaginaler Untersuchung), aber nur mäßig bis schlecht (22 %) mit der Diagnose einer Endometritis, die mittels rektaler Palpation erhoben wird (MILLER et al. 1980, DE KRUIF et al. 1982, WITTENBRINK et al. 1994). Bei geruchlosem Vaginalsekret kann im Vergleich zu putriden Proben signifikant häufiger *Chlamydia psittaci* nachgewiesen werden (WITTENBRINK et al. 1994). McENTEE (1990) empfiehlt die Ergebnisse einer bakteriologischen Untersuchung immer im Zusammenhang mit den Veränderungen am Uterus zu bewerten, da ein Nachweis von Bakterien ohne entzündliche Reaktion als Kontamination zu werten ist oder es sich um nicht-uteruspathogene Bakterien handelt. Andererseits wird angenommen, dass die klinische Heilung und die Elimination der Erreger früher einsetzt als die histologische Regeneration (VANDEPLASSCHE 1982).

Insgesamt werden von verschiedenen Autoren sehr variable **Prävalenzen** bakterieller Infektionen genannt. Vor allem innerhalb der ersten zwei Wochen p.p. sind bei 80-100 % der Kühe Erreger im Uterus nachweisbar. Die Nachweisrate sinkt mit zunehmendem Abstand zur

Abkalbung auf etwa 40 – 50 % nach fünf bis sechs Wochen (ELLIOT et al. 1968, EDUVIE et al. 1984, BONNETT et al. 1991a, SHELDON et al. 2008). Anderen Angaben zufolge sind in den meisten Fällen nach 2-5 Wochen p.p. keine Bakterien mehr im Uterus vorhanden (BALL et al. 1984, BORSBERRY u. DOBSON 1989, LEBLANC et al. 2002).

Zu den **häufigsten** bakteriellen **Erregern** im bovinen Uterus gehören Streptokokken, *E. coli* und *Trueperella pyogenes* (früher *Arcanobacterium pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes*), wobei letzterer immer mit makroskopischen und histologischen Veränderungen wie purulenter Endometritis, Infiltration mit neutrophilen Granulozyten, Nekrosen und Abszessen, assoziiert ist (DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, DAWSON 1959, HARTIGAN et al. 1972, GRIFFIN et al. 1974, MILLER et al. 1980, SCHULZ 1991, BONNETT et al. 1991a, WILLIAMS et al. 2005). Weiterhin werden z.T. Staphylokokken, *Bacteroides spp*, *Bacillus spp*, *Clostridium spp*, *Listeria spp*, *Micrococcus spp*. und *Pasteurella spp*. im bovinen Uterus nachgewiesen (GRIFFIN et al. 1974, STUDER u. MORROW 1978, MILLER et al. 1980, EDUVIE et al. 1984, OLSON et al. 1986, NOAKES et al. 1989, BONNETT et al. 1991a, BONDURANT 1999). In Fällen, in denen eine Endometritis ohne andere bakterielle Erreger vorliegt, können häufig Chlamydien-Infektionen nachgewiesen werden (WITTENBRINK et al. 1993). MILLER et al. (1980) finden eine 100 %ige Korrelation zwischen der Isolation von *Trueperella pyogenes*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* und dem histologischen Nachweis einer Endometritis.

### 2.2.1.8 Histologie

#### 2.2.1.8.1 Allgemeines

Für die histologische Beurteilung einer Endometriumbiopsie und die Interpretation der Befunde sind die Ergebnisse der klinischen Untersuchung (inkl. Zyklusstand) unbedingt erforderlich (SZÉKY u. DÓZSA 1956). Dabei ist unter Umständen die Infiltration mit freien Zellen während der Brunst nur schwer von einer leichten Endometritis zu unterscheiden (BRUS 1954).

Weiterhin herrscht bisher keine einheitliche Meinung darüber, wie lokale Zufallsbefunde (innerhalb beträchtlicher physiologischer Schwankungen) von pathologischen Vorgängen abgegrenzt werden können (THEUS et al. 1979). Die Beurteilungskriterien für eine Endometritis

können je nach Autor sehr variabel ausfallen, wobei unter anderem Lymphozytenherde, vermehrte Histiozyten sowie neutrophile Granulozyten und Epitheldegeneration außerhalb der Brunst als pathologisch angesehen werden. Meist fehlen detaillierte Angaben über Grenzwerte oder Zelltypen, die auf eine Endometritis schließen lassen (BRUS 1954, SKJERVEN 1956, SIMON u. McNUTT 1957). Eine klare Einteilung anhand der Anzahl und Art der Entzündungszellen im Endometrium ist bei RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012) beschrieben.

Zur histologischen Untersuchung des Endometriums genügt die Färbung mit Hämalaun-Eosin, um eine Endometritis zu diagnostizieren und charakterisieren (DEININGER 1956, MERBACH 2012). Dabei liefert eine subjektive semiquantitative Einschätzung des Grades der Entzündungszellinfiltration (gering-, mittel-, hochgradige Endometritis) ähnliche Ergebnisse wie die detaillierte Auswertung anhand einer quantitativen Zellzählung (BONNETT et al. 1991c).

#### **2.2.1.8.2 Einteilung**

Eine einheitliche Charakterisierung der verschiedenen Endometritis-Formen anhand von histologischen Kriterien existiert bislang nicht. Auch finden sich in der Literatur oft keine klar definierten Zusammenhänge zwischen klinischer und histopathologischer Diagnose. Die Einteilung erfolgt daher im Folgenden aufgrund des histologischen Bildes und nicht auf Grundlage klinisch-anamnestischer Daten.

RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012) teilen die Entzündungen des Endometriums histologisch in akut-eitrige, chronisch-eitrige und nicht-eitrige Formen ein und geben dabei klare Grenzwerte für die Menge an neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen an. Weiterhin finden sich in der Literatur zahlreiche andere Definitionen, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt sind.

Bei einer **akuten eitrigen Endometritis** lässt sich ein Ödem und eine Infiltration mit neutrophilen Granulozyten in der Mukosa und innerhalb der Drüsen feststellen, zusammen mit Degeneration und Nekrose des Oberflächenepithels (KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000). Gerade bei geringgradigen Endometritiden ist lediglich eine Infiltration des Oberflächenepithels und der subepithelialen Anteile des SC mit PMNs zu beobachten (DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, SIMON u. McNUTT 1957, THEUS et al. 1979). Während der Heilung kommt es meist zur Fibrose mit Depletion von Uterindrüsen und Atrophie der verbleibenden (SHELDON et al. 2006a).



KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI (2000) sprechen von einer **subakuten Endometritis** wenn Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten im Endometrium vorliegen und Regenerationerscheinungen im Bereich der Drüsen erkennbar sind. Gelegentlich können auch PMNs bei subakuten und chronischen Entzündungen beobachtet werden (THEUS et al. 1979).

Im Falle einer **chronischen Endometritis** sind histologisch nur noch wenige PMNs am Entzündungsgeschehen beteiligt bzw. sie sind nur vereinzelt in der subepithelialen Zone in kleinen nestartigen Aggregaten nachweisbar. Dafür findet man in der Schleimhaut eine mehr oder minder starke Zunahme an Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen (McENTEE 1990b, SCHULZ 1991). Diffuse, deutliche Infiltrate von Lymphozyten zusammen mit Plasmazellen, insbesondere im basalen SS, gelten als Indiz für eine chronische Endometritis (DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, THEUS et al. 1979, SCHULZ 1991). Weitere charakteristische Veränderungen einer chronischen Entzündung sind periglanduläre Fibrosen, Atrophie und Reduktion der Uterindrüsen, zum Teil mit Zerstörung der Drüsenzellen durch Lymphozyten (als Zeichen autoimmuner Aggression), sowie Schleimhautfibrose, zystische Dilatation der Drüsen und Lymphfollikel im Endometrium (STUDER u. MORROW 1978, SCHULZ 1991, KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000). Als Folge von entzündlichen Prozessen kann sich eine **Fibrosierung** entwickeln, die in Form einer schmalen Bindegewebsschicht unmittelbar unterhalb des atrophischen Oberflächenepithels bzw. als „Stromaband“ im mittleren Bereich des Endometriums zu erkennen ist. Entzündungerscheinungen fehlen unter Umständen in diesem Stadium (THEUS et al. 1979, SCHULZ 1991).

Bei einer **Metritis** sind entzündliche Veränderungen wie Ödeme oder eine Infiltration mit Leukozyten in der gesamten Uteruswand zu beobachten (KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000, SHELDON et al. 2006a). Weiterhin ist eine Degeneration des Myometriums möglich (SHELDON et al. 2006a).

#### **2.2.1.8.3 Entzündungszellen**

Eine Gradeinteilung der Endometritis erfolgt bei den meisten Autoren eher semiquantitativ oder ohne Angabe konkreter Zellzahlen. Eine quantitative Definition ist z.B. bei GONZALES (1985) zu finden, wobei keine Unterscheidung der verschiedenen Zelltypen erfolgt und damit auch keine Angabe eines Entzündungscharakters. Detaillierte Angaben zu Zelltypen und Grenzwerten werden von RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012) aufgeführt.

Zu Beginn einer Endometritis sind zahlreiche **PMNs**, die die schnellsten und wichtigsten phagozytotisch aktiven Zellen im Endometrium darstellen, im Oberflächenepithel und dem SC zu sehen (McENTEE 1990b, SHELDON u. DOBSON 2004). FREI (1925) beschreibt bei frühen Stadien einer eitrigen Endometritis Ansammlungen von PMNs unter dem luminalen Epithel und um die Drüsen herum. Im weiteren Verlauf können diese auch in den Drüsenlumina nachgewiesen werden (FREI 1925, McENTEE 1990b). Im Bindegewebe finden sich zunehmend Infiltrate aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen (McENTEE 1990b). GONZALEZ et al. (1985) beschreiben bei höhergradigen Endometritiden eine Exozytose von Entzündungszellen durch das Oberflächenepithel. Mit dem Grad der Endometritis nehmen erst die Infiltrate von neutrophilen Granulozyten, später dann von Lymphozyten zu (THEUS et al. 1979).

DOGAN et al. (2002) stellen im Rahmen von subklinischen Endometritiden bei „Repeat breeder“-Kühen vor allem Lymphozyten, Plasmazellen und wenige PMNs im Endometrium fest. Das vermehrte Auftreten von **Plasmazellen** im Rahmen einer Endometritis wird auch von SIMON u. McNUTT (1957) beschrieben. SCHULZ (1991) sieht sie als Relikt einer überstandenen Endometritis an. DE BOIS u. VAN DEN AKKER (1957) können nachweisen, dass ihre Anzahl insgesamt mit dem Alter zunimmt. THEUS et al. (1979) sehen Plasmazellen als wichtigste Entzündungszellkomponente im Rahmen einer chronischen Endometritis an. In der Humanmedizin ist beschrieben, dass insbesondere Lymphozyten und Plasmazellen mit der lokalen Produktion von Antikörpern gegen Spermien assoziiert sein können und so eine Konzeption verhindern (ETRIBI et al. 1982).

LASZLO (1935) findet bei zystischen Endometritiden hauptsächlich lymphoplasmazelluläre Infiltrate und beobachtet das Auftreten von eosinophilen Granulozyten bei nicht-eitrigen Endometritiden. THEUS et al. (1979) finden eosinophile Granulozyten in zwei Fällen einer mittelgradigen Endometritis zusammen mit PMNs im Endometrium. Makrophagen können im Endometrium in variabler Zahl und Lokalisation vorgefunden werden (THEUS et al. 1979). Im Gegensatz zu BRUS (1954) und McENTEE (1990b) interpretieren THEUS et al. (1979) eine vermehrte Infiltration mit Histiozyten nicht als Endometritis, sondern sind wie SCHULZ (1960) der Meinung, dass diese Zellen vor allem bei der Phagozytose von (Blut-)Abbauprodukten eine große Bedeutung besitzen.

GONZALEZ et al. (1985) beschreiben eine Zunahme von Mastzellen mit dem Grad der Endometritis und sehen sie als Indikator für die Schwere und die Chronizität der Entzündung.

Von vielen Autoren wird die **periglanduläre Ansammlung** von Entzündungszellen als signifikante Veränderung im Rahmen einer Endometritis beschrieben (BRUS 1954, MOSS et al. 1956, DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, DAWSON 1963, CUPPS 1973). Auch FREI (1925) beschreibt eine Akkumulation von Leukozyten um die Drüsen herum und in ihren Lumina, zusammen mit dem Verschwinden des Drüsenepithels und einer Fibrose im Stroma. DEININGER (1956) bezeichnet Infiltrate von PMNs und Plasmazellen generell als pathologisch, wenn sie herdförmig auftreten.

MILLER et al. (1980) können im Puerperium (21 – 35 Tage p.p.) bei entzündlichen Veränderungen überwiegend mononukleäre Zellen nachweisen (Makrophagen, Plasmazellen, Lymphozyten) und nur in der Hälfte der Fälle PMNs, die sich überwiegend in den oberen Schichten des SC und direkt unter dem Epithel befinden, bzw. dieses durchwandern. Im SS liegen mononukleäre Zellen und PMNs gemeinsam vor und sind insbesondere periglandulär und perivaskulär angeordnet.

#### **2.2.1.8.4 Lymphfollikel**

Als Lymphfollikel werden herdförmige Aggregate von Lymphozyten (zum Teil auch mit Plasmazellen) bezeichnet, die meist um ein kleines Gefäß angeordnet sind (THEUS et al. 1979). Sie sollen im Bereich der Karunkel häufiger vorkommen, hier jedoch aufgrund des dichten Stromas weniger deutlich in Erscheinung treten (THEUS et al. 1979).

Der Nachweis von Lymphfollikeln wird oft bei chronischen eitrigen Endometritiden zusammen mit entzündlichen Infiltrationen und bindegewebigem Umbau der oberflächlichen Drüsen beschrieben (LÁSZLÓ 1935, THEUS et al. 1979, MILLER et al. 1980, SCHULZ 1991, KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI 2000). Einige Autoren finden ein gehäuftes Auftreten bei sub- und infertilen Kühen (MOSS et al. 1956, SIMON u. McNUTT 1957). Allerdings sind follikuläre Aggregate auch bei tragenden Tieren, bei infizierten wie auch bei erregerfreien Uteri nachweisbar (MOSS et al. 1956, SIMON u. McNUTT 1957, ELLIOT et al. 1968, EDUVIE et al. 1984, BONNETT et al. 1991a, McDOUGALL 2005, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012). McENTEE (1990) beschreibt ihr Auftreten in Zusammenhang mit verschiedenen infektiösen Ursachen.

GONZALEZ et al. (1985) beziehen die Menge der fokalen Zellaggregate auch in die Endometritisdiagnose ein. Die Korrelation zwischen dem Auftreten von Lymphfollikeln und einer Entzündung ist allerdings nicht stark genug, um sie allgemein als Anzeichen einer

Infektion deuten zu können (BONNETT et al. 1991c). Auch von anderen Autoren können Lymphfollikel im Endometrium ohne nachweisbare Erreger gefunden werden (SKJERVEN 1956, GIER u. MARION 1968, EDUVIE et al. 1984).

BONNETT et al. (1991a) vermuten, dass das Vorhandensein von Lymphfollikeln und mononukleären Zellen am 26. Tag p.p. möglicherweise Ausdruck einer Immunkompetenz des Endometriums ist, die zu einer schnelleren Erregereliminierung führt, bzw. das Entstehen einer Infektion verhindert. Beim Vorliegen von Lymphfollikeln ohne begleitende Entzündungsreaktion im Endometrium geht man von einem Stadium der Abheilung aus (MILLER et al. 1980). Laut THEUS et al. (1979) kann die Diagnose „Endometritis in Abheilung“ (SIMON u. McNUTT 1957) jedoch nur unter Einbezug des Vorberichts (klinisch abgeheilt nach vorausgegangener Therapie) gestellt werden, da auch bei einer chronisch-persistierenden Endometritis Lymphfollikel vorkommen.

#### ***2.2.1.8.5 Histologische Endometritis-Prävalenz***

In zahlreichen Studien wird eine relativ hohe Endometritis-Prävalenz (60 – 97 %) innerhalb des untersuchten Materials angegeben (DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, STUDER u. MORROW 1978, SCHMIDT-ADAMOPOULOU 1978, THEUS et al. 1979, BONNETT et al. 1991b). Dabei hängt die Nachweishäufigkeit jedoch stark mit der Vorauswahl der Tiere zusammen. Diese reicht von zufällig ausgewählten Individuen einer Herde über symptomlos sterile Kühe („Repeat-breeder“) bis hin zu puerperalen Tieren, die bei klinischer und rektaler Untersuchung als gesund beurteilt wurden.

So diagnostizieren DOGAN et al. (2001) bei „Repeat-breeder“-Kühen in 8 von 15 Fällen (53,5 %) eine subklinische Endometritis, während bei fertilen Tieren keine pathologischen Auffälligkeiten vorliegen.

MILLER et al. (1980) weisen bei Kühen mit klinisch diagnostizierter leichter Endometritis in 56 von 207 Biopstaten (21 – 35 Tage p.p.) entzündliche Veränderungen nach, die überwiegend aus mononukleären Zellen bestehen, wobei Makrophagen die dominierende Zellpopulation darstellen, gefolgt von Plasmazellen und Lymphozyten. GRIFFIN et al. (1974) finden die höchste Prävalenz zwischen Tag 8 und 28 p.p. (64 – 96 %), wobei in der siebten Woche p.p. 66 % der Tiere keine Endometritis mehr aufweisen. DE BOIS u. VAN DEN AKKER (1957) zeigen durch regelmäßige Biopstatentnahme nach der Abkalbung mit zunehmender Zeit p.p. eine Abnahme der Endometritis-Häufigkeit. SHELDON et al. (2008) können allerdings noch 40-60

Tage p.p. bei klinisch gesunden Tieren PMNs in Uteruslumen und –schleimhaut zusammen mit weiteren Entzündungsanzeichen nachweisen. DAWSON (1961) weist bei der Mehrzahl der infertilen Kühe mit unveränderten Ovarien eine Endometritis nach. In einer Studie von SIMON u. McNUTT (1957) kann jedoch bei insgesamt 109 untersuchten Uterusproben von mehrfach erfolglos besamten Kühen nur bei einem Tier histologisch eine ausgeprägte Endometritis gefunden werden, während 49 Uteri lediglich geringgradige Veränderungen aufweisen.

#### **2.2.1.8.6 Vergleich von unterschiedlichen Methoden zur Endometritis-Diagnostik**

Insgesamt existieren sehr wenige Angaben über die Korrelation von klinischer und histopathologischer Diagnose (SHELDON et al. 2006a). BRUS (1954) untersucht Biopate von 110 klinisch untersuchten sterilen Kühen und findet in 63 % der Fälle eine Entzündung des Endometriums, die klinisch nicht diagnostiziert wurde. Bei Tieren mit klinisch festgestellter Endometritis ist hingegen zu 13 % mittels Biopsie keine Entzündung der Uterusschleimhaut erkennbar. In einer Studie an 22 Kühen kann SCHNIDER (1958) in 80 % der Fälle eine Übereinstimmung zwischen klinischer und histologischer Diagnose ermitteln. SCHMIDT-ADAMOPOULOU (1978) weist bei sterilen Kühen eine Übereinstimmung der Endometritis-Diagnosen von 73 % nach, wobei es aber Abweichungen im Entzündungsgrad gibt. Die Korrelation zwischen Klinik und Histologie ist insgesamt besser als zwischen Klinik und Bakteriologie oder zwischen Bakteriologie und Histologie (SAGARTZ u. HARDENBROOK 1971, MANSPEAKER et al. 1983a). Die Ergebnisse von Histologie und Zytologie liefern oft stark abweichende Ergebnisse. Auch lässt sich aus der zytologischen Untersuchung kein Rückschluss auf den Grad der Entzündung ziehen (MERBACH 2012).

#### **2.2.1.9 Einflussfaktoren für das Auftreten einer Endometritis**

Als **Risikofaktoren**, insbesondere für puerperale Endometritiden, gelten Nachgeburtsverhalten, Schweregeburt, Schnittentbindung, Zwillingsgeburt, Frühgeburt, Torsio uteri, Spätabort, verlängerte Trächtigkeit, Fetotomie und andere puerperale Erkrankungen (Ketose, Hypokalzämie) sowie mangelnde Hygiene (ERB et al. 1981, BERCHTOLD 1982, DOHOO u. MARTIN 1984a, DOHOO u. MARTIN 1984e, CURTIS et al. 1985, ETHERINGTON et al. 1985, GONZALEZ et al. 1985, OLSON et al. 1986, BONNETT u. MARTIN 1995, KNUTTI et

al. 2000, LEBLANC et al. 2002, CHEONG et al. 2011, SENOSY et al. 2012). Neben Infektionen um den Zeitpunkt der Geburt kommt insbesondere den Deck- und Besamungsinfektionen eine große Bedeutung zu (SCHULZ 1991). Bakterien werden häufiger bei Tieren nachgewiesen, bei denen die Geburt eingeleitet oder Geburtshilfe geleistet wurde (McDOUGALL 2005).

Die Parität scheint keinen Einfluss auf die Endometritis-Prävalenz zu haben (MARTINEZ u. THIBIER 1984, CURTIS et al. 1985, ETHERINGTON et al. 1985, GILBERT et al. 2005), wobei andere Autoren klinisch manifeste Endometritiden gehäuft bei alten Kühen vorfanden (ERB u. MARTIN 1980a, COLEMAN et al. 1985, LIN et al. 1989, LEBLANC et al. 2002). Bei ERB et al. (1981b) bestand lediglich ein indirekter Zusammenhang über einen höheren Anteil an Nachgeburtsverhaltungen bei älteren Patientinnen.

#### **2.2.1.10 Einflüsse einer Endometritis auf die Fertilität**

Entzündungen des Genitaltrakts spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf die Fruchtbarkeit. Viele Autoren sehen die **Endometritis als Hauptursache** der Infertilität beim Rind an (SZÉKY u. DOZSA 1955, THEUS et al. 1979, SCHULZ 1991, GILBERT 2011). So werden beispielsweise nur 63 % der besamten Tiere mit einer **subklinischen Endometritis** (zytologische Untersuchung von „low-volume uterine flush“) innerhalb von 300 Tagen p.p. erneut trächtig, jedoch 89 % der gesunden Tiere (GILBERT et al. 2005). Von einigen Autoren wird bei „Repeat-breedern“ mit embryonalem Frühtod und wiederholtem Umrindern als Ursache eine klinisch nicht erfassbare, geringgradige Endometritis angenommen, die nur histologisch diagnostiziert werden kann (DE BOIS u. VAN DEN AKKER 1957, CASIDA 1961, DOGAN et al. 2002).

BRUS (1952) und MILLER et al. (1980) können zeigen, dass geringgradige entzündliche Veränderungen kaum einen Einfluss auf die Fertilität ausüben, während eine mittel- oder hochgradige Endometritis zu einer schlechten Trächtigkeitsprognose führt. DE BOIS u. VAN DEN AKKER (1957) zeigen jedoch, dass auch beim Vorliegen einer mittelgradigen Endometritis zum Zeitpunkt der Besamung sowohl die Konzeption als auch ein erfolgreicher Abschluss der Trächtigkeit möglich ist. BRUS (1954) schätzt die Prognose schlechter ein, wenn Lymphozyten das Entzündungsbild dominieren und zahlreicher als PMNs vorhanden sind. Eine geringe Anzahl von Entzündungszellen (PMNs, eosinophile Granulozyten, Mastzellen,

Lymphozyten, Plasmazellen) bzw. eine leichte entzündliche Reaktion verhindert keine Trächtigkeit und ist zum Zeitpunkt des Östrus physiologisch (WEBER u. MORGAN 1949, SKJERVEN 1956, STUDER u. MORROW 1978).

Als häufigste **histologische Veränderungen**, die mit geringen Fruchtbarkeitsraten assoziiert sind, gelten Nekrosen, zystische Uterindrüsen, Infiltrate von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Makrophagen und diffuse oder fokale lymphozytäre Infiltrationen (STUDER u. MORROW 1978), bzw. eine Entzündung des SC, bindegewebig eingekapselte Uterindrüsen und endometriale Vernarbungen (MANSPEAKER et al. 1983a, BONNETT et al. 1993).

### **2.2.2 Endometrose / periglanduläre Fibrose**

Die Definition der „Endometrose“ wurde zuerst von KENNEY (1992) für degenerative Veränderungen am Endometrium von Stuten eingeführt, später von SCHOON et al. (1994, 1997) modifiziert und bezeichnet seither eine periglanduläre Fibrose mit Alteration der Drüsenepithelien. Aufgrund der histopathologisch ähnlichen Veränderungen beim Rind werden diese mittlerweile als „bovine Endometrose“ bezeichnet (RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012, ESPEJEL 2012). Schon in der älteren Literatur findet sich oft die Beschreibung einer periglandulären Fibrose, die zum Teil in Form von konzentrischen Ringen aus Fibrozyten um die Drüsen herum angeordnet vorliegt (LÁSZLÓ 1935, MOSS et al. 1956, MANSPEAKER et al. 1983b, GONZALEZ et al. 1985, BONNETT et al. 1991b). Da detaillierte Angaben über die Morphologie der betroffenen Drüsenepithelien oft nicht existieren, wird auch im Folgenden in diesen Fällen der allgemeine Ausdruck „periglanduläre Fibrose“ verwendet.

Teilweise wird das Vorliegen von endometrialen Drüsen mit fibrotischen Ringen, manschettenartig eingefassten uterinen Drüsen oder Arealen mit periglandulärer Fibrose bei nicht-eitriger Endometritis beschrieben (LÁSZLÓ 1935). Außerdem werden diese Veränderungen als Hinweis auf eine bestehende oder überstandene schwere Metritis oder Endometritis angesehen (ASDELL 1958, THEUS et al. 1979, BONNETT et al. 1991c). Es wird vermutet, dass sie einen negativen Einfluss auf die Fertilität haben (DAWSON 1961, CUPPS 1973, THEUS et al. 1979). Eine Fibrosierung des Endometriums beeinträchtigt die Funktion der Uterindrüsen und führt so zu einem unvorteilhaften Milieu für Spermatozoen und Embryonen. Die Tiere nehmen daher nicht auf, rindern um bzw. abortieren (GONZALEZ et al. 1985,

OLTENACU et al. 1990b, LEBLANC et al. 2002). Auch sollen die Stromazellen „an der Bildung des dezidualen Epithels“ beteiligt sein und „ähnlich wie myoepitheliale Zellen Basalmembrankollagen bilden“ (SCHULZ 1991).

MANSPEAKER et al. (1983) können sogar zeigen, dass, obwohl im Uterus infertiler Tiere häufig entzündliche Alterationen auftreten, die periglanduläre Fibrose die höchste signifikante Korrelation mit Fruchtbarkeitsproblemen aufweist. Dabei ist eine Beurteilung im frühen Puerperium oft irreführend, weil die Ausprägung der Fibrose zwischen den Hörnern zu diesem Zeitpunkt sehr variabel ausfallen kann (MANSPEAKER et al. 1983b, BONNETT et al. 1991b). Auch MOSS et al. (1956) finden als statistisch signifikanteste Veränderung, die bei Infertilität auftritt, die fibrotische „Bekapselung“ endometrialer Drüsen. Sie unterscheiden zwei Arten von Veränderungen an endometrialen Drüsen. Zum einen die Modifikation des periglandulären Bindegewebes, die sich histologisch durch eine Erweiterung des Drüsenlumens bei unveränderten Drüsenzellen und die Ausbildung einer Kapsel aus spindelförmigen, parallel zueinander angeordneten Stromazellen auszeichnet. Zum anderen beschreiben sie das Auftreten von zystischen Drüsen, bei denen die Drüsenepithelien kubisch bis abgeflacht sind, das umliegende Bindegewebe jedoch unverändert erscheint. Kombinationen aus beiden Alterationen, bei denen die Drüsen dilatiert und mit abgeflachten Epithelzellen ausgekleidet sind, zugleich aber auch eine fibrotische Kapsel besitzen, kommen vor (MOSS 1956).

Eine graduelle Einteilung der fibrotischen Drüsenalterationen findet sich selten. GONZALEZ et al. (1985) vollziehen eine Unterteilung in vier Typen anhand der Anzahl von Fibrozytenschichten um die Drüsen, bei der Typ 1 (normal) keine fibrotischen Schichten enthält, Typ 2 ein bis drei Schichten aufweist, Typ 3 vier oder fünf Fibrozytenlagen zeigt und bei Typ 4 sechs oder mehr Schichten vorhanden sind.

Viele Autoren weisen bei „Repeat-breeder“-Kühen nur in sehr wenigen Proben periglanduläre Fibrosen nach, wobei diese meist auch sehr schwach ausgeprägt sind und ihr Einfluss auf die verminderte Fertilität dieser Tiere daher eher fraglich erscheint (SIMON u. McNUTT 1957, MESSIER et al. 1984, DOGAN et al. 2002, McDOUGALL 2005).

CUPPS (1973) hingegen kann periglanduläre Fibrosen zum Teil sogar in allen Drüsen eines Schnittes nachweisen. In einigen Fällen treten neben der Fibrose zusätzlich eosinophile Granulozyten und/oder Lymphozyten im Endometrium auf (CUPPS 1973). ROBERTS (1956) glaubt, dass neben entzündlichen Prozessen gerade auch die periglanduläre Fibrose sowie Alterationen der uterinen Drüsen und Gefäße einen weitaus größeren Einfluss auf die Infertilität des Rindes haben, als bis dahin vermutet. ESPEJEL (2012) findet bei klinisch gesunden Kühen



überwiegend geringgradige Endometrosen, während bei sub-/infertilen Tieren häufig eine höhergradige Ausprägung vorliegt.

### **Einflussfaktoren für das Auftreten einer Endometrose bzw. periglandulären Fibrose**

GONZALEZ et al. (1985) finden in ihrer Studie keine Korrelation zwischen dem Alter der Tiere und dem Auftreten von periglandulären Fibrosen. Sie glauben, dass solche Veränderungen am Endometrium zu jedem Zeitpunkt des reproduktiven Lebenszyklus als Folge von uterinen Läsionen (insbesondere nach einer puerperaler Endometritis) auftreten können. Auch BONNETT et al. (1991) dokumentieren eine starke Korrelation zwischen glandulärer Entzündung sowie dem Nachweis von *Arcanobacterium pyogenes* und der Anzahl periglandulärer fibrotischer Schichten.

### **2.2.3 Endometriale Zysten**

In der Literatur sind zahlreiche Definitionen für ähnliche oder zum Teil identische Alterationen der endometrialen Drüsen zu finden. Der Begriff „**glandulär zystische Hyperplasie**“ bzw. der synonym genutzte Ausdruck „**zystische endometriale Hyperplasie**“ bezeichnet eine hochgradige irreversible Form der östrogengesteuerten, physiologisch zyklusabhängig auftretenden uterinen Hyperplasie von Drüsen und Stromazellen. Als häufigste primäre Ursache sind beim Rind hormonelle Dysregulationen infolge von Follikelzysten oder Granulosazelltumoren zu nennen (McENTEE 1990b, KUMMER et al. 1998). Histologisch kann das sezernierende zylindrische Epithel „knospen- bis papillenförmige Ausstülpungen“ aufweisen oder bereits „dilatiert atrophisch“ sein (McENTEE 1990b, SCHULZ 1991, KUMMER et al. 1998).

Das Auftreten von **zystisch dilatierten Drüsen** wird häufig im Zusammenhang mit Ovarzysten beschrieben. So liegt bei Tieren mit zystischen Ovarien in 35 – 92 % der Fälle gleichzeitig eine „**zystische Endometritis**“ vor, charakterisiert durch eine Infiltration mit PMNs, glanduläre Dilatation und ein stromales Ödem (DAWSON 1961). Andere Autoren können jedoch keine Verbindung beider Veränderungen nachweisen oder sehen ein gemeinsames Auftreten als rein zufällig an (FREI 1925, DEININGER 1956, GONZALEZ et al. 1985). Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse vermutet DAWSON (1961) zwei Formen von zystischer Endometritis, bei der zumindest eine mit Ovarzysten assoziiert ist.

SIMON u. McNUTT (1957) betrachten Drüsenzysten nicht als Ursache für Subfertilität, da in ihrem Untersuchungsgut maximal 20 % der Drüsen verändert sind. Drüsenzysten treten bei 10-20 % der infertilen Tiere auf (MOSS et al. 1956). Laut CUPPS (1973) bestehen bei Kühen mit zystisch dilatierten Drüsen (bzw. periglandulärer Fibrose) signifikant häufiger Fruchtbarkeitsstörungen. Demnach sollen Drüsenzysten mit sezernierendem Epithel wichtiger als Ursache für Sterilität sein als solche ohne Sekretionstätigkeit.

Es scheint kein signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bzw. der Parität und dem Auftreten glandulärer Zysten zu bestehen (MOCHOW u. OLDS 1965, MANSPEAKER et al. 1983a), obwohl THEUS et al. (1979) sie bei älteren Kühen als Alterserscheinung beschreiben.

## 2.3 Morphologie und Pathologie der Gefäße

### 2.3.1 Gefäßversorgung des Rinderuterus

Der Uterus wird über drei Arterien vaskularisiert. Die vorderen Anteile der Uterushörner werden über den Ramus uterinus der **Arteria ovarica** versorgt (NICKEL et al. 2004, SALOMON et al. 2005). Beim Rind erfolgt die Hauptversorgung über die **Arteria uterina**, die der Arteria umbilicalis entspringt (NICKEL et al. 2004, HERZOG u. BOLLWEIN 2007). Sie teilt sich im Ligamentum latum uteri nacheinander in mehrere Äste, die bogenförmig miteinander und nach kranial und kaudal mit den übrigen Gefäßen des Uterus Anastomosen ausbilden (NICKEL et al. 2004). Cervix und Corpus uteri werden zusätzlich über den Ramus uterinus der **Arteria vaginalis** vaskularisiert (NICKEL et al. 2004, SALOMON et al. 2005). Die Äste der drei Arterien treten in die gefäßführende Schicht (Stratum vasculosum) zwischen den beiden Muskellagen ein und verlaufen hier im nicht graviden Uterus geschlängelt, um sich den beträchtlichen Vergrößerungen während der Trächtigkeit anpassen zu können (NICKEL et al. 2004, SALOMON et al. 2005).

Hauptabflussweg ist die Vena ovarica, die in die Vena iliaca communis mündet (SALOMON et al. 2005). Die Vena uterina ist im Allgemeinen nur schwach ausgebildet oder fehlt ganz. Der Uterusast der Vena vaginalis drainiert Uteruskörper und -hals (NICKEL et al. 2004).

Der Uterus besitzt zudem ein gut entwickeltes Kapillarnetz, dessen größte Gefäße im Stratum vasculosum verlaufen. Kapillaren finden sich grundsätzlich im ganzen Endometrium reichlich

(THEUS et al. 1979). Regionäre Lymphknoten sind vor allem die Lnn. iliaci mediales (NICKEL et al. 2004, SALOMON et al. 2005).

### 2.3.2 Gefäßmorphologie

#### Allgemeines

Die Wand der größeren Gefäße (Arterien, Arteriolen, Venen, Venolen) besteht im Prinzip aus drei konzentrischen Schichten: **Intima** (Tunica intima bzw. interna) **Media** (Tunica media) und **Adventitia** (Tunica adventitia, Tunica externa) (SMOLLICH u. MICHEL 1992, AUGHEY u. FRYE 2001, LIEBICH 2009, WELSCH 2009).

#### Arterien

Die nachfolgenden Beschreibungen beziehen sich ausschließlich auf Arterien vom muskulären Typ, da Arterien vom elastischen Typ ausschließlich dem Herzen entspringen (WELSCH 2009) und daher für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung sind.

Die **Intima** besteht aus dem Endothel, dessen Basallamina und einer schmalen Schicht lockerem Bindegewebe (Stratum subendotheliale) mit Fibrozyten, einzelnen glatten Muskelzellen (Mediazysten) und dünnen Kollagenfasern (SMOLLICH u. MICHEL 1992, LIEBICH 2009).

Die **MEI** ist kräftig, klar abgesetzt und zeigt einen gewellten (artifiziert kontrahierten) Verlauf (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Sie bildet gewöhnlich eine einheitliche, in sich geschlossene Membran, die unmittelbar vom Endothel bedeckt ist. Sie markiert die Grenze zwischen Intima und Media (WELSCH 2009). In der **Media** finden sich zwischen 3 und 30 Schichten konzentrisch angeordneter glatter Muskelzellen (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Diese sind von zarten Kollagenfibrillen, elastischen Fasern und Proteoglykanen umgeben (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Die **MEE** ist als weniger klar begrenzte, z.T. mehrlagige Schicht aus einzelnen Lamellen erkennbar (SMOLLICH u. MICHEL 1992, WELSCH 2009). Die **Adventitia** enthält Fibrozyten, viele überwiegend längs verlaufende elastische Fasern und kräftige Kollagenfasern. Sie kann dicker als die Media sein (PEITZER 1933, WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

### Arteriolen

Die **Arteriolen** messen zwischen 20 und 100 (bzw. 120)  $\mu\text{m}$  im Durchmesser (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Ihre Wand besitzt ein bis zwei (drei) geschlossene Muskelschichten (SMOLLICH u. MICHEL 1992, AUGHEY u. FRYE 2001, LIEBICH 2009). Der Lumendurchmesser der Arteriolen ist dabei kleiner als deren Wanddicke (AUGHEY u. FRYE 2001). Die **Intima** besteht aus dem Endothel und einer sehr dünnen subendothelialen Bindegewebsschicht mit einigen kollagenen und schlanken elastischen Fasern, sowie der **MEI** (WELSCH 2009). Diese bildet sich in kleineren Gefäßen allmählich zurück und fehlt in den terminalen Arteriolen völlig (SMOLLICH u. MICHEL 1992, LIEBICH 2009). Die **Media** enthält anfangs zwei (bis drei) Schichten, am Ende nur noch eine Schicht glatter Muskulatur, die jeweils das ganze Gefäß umfasst (WELSCH 2009). Die **Adventitia** ist aus kollagenen und elastischen Fasern zusammengesetzt (WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

### Kapillaren

Die Kapillaren sind zylindrische, 6 – 12 (7 – 9)  $\mu\text{m}$  weite Gefäße, deren Wand nur noch aus sehr dünnen Endothelzellen, einer teils unterbrochenen Basallamina sowie einem zarten Netz retikulärer Fasern und einzelnen Mikrofibrillenbündeln besteht (WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

### Venen

Venen sind meist dünnwandiger als Arterien, was vor allem der geringeren Entwicklung von Muskulatur und elastischen Membranen zuzuschreiben ist (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Die **Intima** ist relativ dünn und besteht oft nur aus dem Endothel und wenigen Fasern, unter denen elastische Fasern eine oft locker strukturierte **MEI** formen können, die häufig nur als dünnes Netz (Rete elastica) sichtbar ist (WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Zusätzlich können glatte Muskelzellen in Längszügen eingelagert sein (SMOLLICH u. MICHEL 1992). Die **Media** der Venen ist im Vergleich zu parallel verlaufenden Arterien relativ dünn (SMOLLICH u. MICHEL 1992, WELSCH 2009, LIEBICH 2009). Zwischen den Bündeln der Muskelzellen finden sich kollagene und elastische Fasern (WELSCH 2009). In größeren Venen ist die **Adventitia** die dickste Schicht. Sie besteht oft aus Längsmuskulatur, viel kollagenfaserreichem Bindegewebe und vorwiegend längs ausgerichteten elastischen Netzen, sowie Vasa vasorum (WELSCH 2009). Eine **MEE** ist ausgebildet (WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

**Venolen und kleine Venen** (postkapilläre Venolen) sind ca. 15 – 25 µm weit. Ihr Wandaufbau ähnelt dem der Kapillaren, mit Endothelzellen, Basalmembran und einer dünnen Lage glatter Muskelzellen. Mit zunehmender Größe der Venolen wird dieser Muskelzellmantel dichter. Bei entsprechenden Gefäßen von ca. 1 – 2 mm Durchmesser spricht man von „kleinen Venen“ (BAUMGÄRTNER 2007, WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

### 2.3.3 Angiopathien

#### 2.3.3.1 Entzündliche Gefäßveränderungen

Nach Entzündungsqualität sind seröse, fibrinoide, eitrige, thrombosierende, nekrotisierende, lymphomonozytäre und granulomatöse Arteriitiden, nach Beteiligung verschiedener Wandschichten end-, mes-, peri- und panarteriitische Formen zu unterscheiden. Neben parasitären (z.B. verminöse Endarteriitis beim Pferd durch *Strongylus vulgaris*) und bakteriellen (z.B. Omphaloarteriitis beim Kalb) Ursachen, können auch Virusinfektionen (beim Rind u.a. Bösesartiges Katarrhalfieber) und immunopathisch-rheumatoide Geschehen (Panarteriitis nodosa) zu Arteriitiden führen (DAHME u. WEISS 2007).

Pathogenetisch sind zwei Formen der Venenentzündung (Phlebitis) zu unterscheiden, und zwar die Periphlebitis und die Endophlebitis. Die hämatogen entstehenden Endophlebitiden sind entweder Folgen von Embolien oder aber von direkten Bakterienabsiedelungen am Endothel. Morphologisch ist zwischen eitrigen, thrombosierenden und produktiven Endophlebitiden zu unterscheiden (DAHME u. WEISS 2007).

#### 2.3.3.2 Nicht-entzündliche Gefäßveränderungen

##### 2.3.3.2.1 Einteilung

Neben Gefäßwandödemen, als Folge von Diffusions- und Ernährungsstörungen, werden beim Tier vorwiegend an **Arterien** Hyalinosen, z.B. als hyaline Plaques und diesen nahe verwandt die fibrinoiden Degenerationen und Wandnekrosen der kleinen Arterien genannt. Cholesterinablagerungen kommen innerhalb der Haustiere nur beim Geflügel regelmäßig vor.

Verkalkungsvorgänge, wie die „asteroiden Verkalkungen“ der Arterienintima beim Pferd und Intimasklerosen in Form von Zubildung elastischer und kollagener Fasern finden sich bei allen Haustieren. Die kompensatorischen Sklerosen treten besonders bei Hypertonie auf und sind damit typische Sekundärerkrankungen. Grundsätzlich sollte beim Tier streng zwischen atherosklerotischen und nicht-atheromatösen, d.h. den fibrotisch-sklerotischen Formen unterschieden werden (DAHME 1962).

Unter den **Venenerweiterungen** wird ohne scharfe Begriffstrennung zwischen Phlebektasien und Varizen unterschieden (DAHME u. WEISS 2007). **Venenrupturen** kommen beim Rind im Bereich der V. cava caudalis, Vv. coronariae, V. mammaria und V. uterina media vor. Aortenrupturen werden beim Rind im Ursprungsgebiet und in der Bauchaorta sowie im Zusammenhang mit dem bovinen Marfan-Syndrom im Aortenursprung gesehen. Der Ruptur geht oft ein Aneurysma dissecans voraus (DAHME u. WEISS 2007).

Beim Rind kann bei Schweregeburten eine Ruptur der A. uterina media zum Verblutungstod führen. McENTEE (1990b) beschreibt unter anderem bei einem Rind fünf Tage nach der Geburt die Ruptur der linken mittleren Uterusarterie.

Mit dem Überbegriff „**Arteriosklerose**“ werden chronisch-progressive Gestalt- und Strukturveränderungen der Arterienwand zusammengefasst, die weder ätiopathogenetisch noch morphologisch einheitlich sind. Von „Artherosklerose“ spricht man nur dann, wenn in einem Nekrosefeld Lipide, vor allem kristallines Cholesterin, dominieren, die eine breiige Gewebsauflösung bewirken. Im tierartigen Vergleich spielen bei den Pflanzenfressern Lipideinlagerungen und atheromatöse Arterienwandnekrosen keine Rolle. Sie kommen nur bei Schweinen, Vögeln und einigen Primaten vor (DAHME u. WEISS 2007, BAUMGÄRTNER 2007).

#### **2.3.3.2.2 *Graviditätssklerose***

Gefäßveränderungen bei älteren multiparen Kühen scheinen auf wiederholte Trächtigkeiten zurückzuführen zu sein (MOCHOW u. OLDS 1965). NIEBERLE u. COHRS (1967) bezeichnen die post partum auftretenden Arterienläsionen als physiologische Graviditätssklerose. Die ausgeprägtesten Veränderungen einer stattgefundenen Trächtigkeit finden sich dabei am elastischen Gerüst der Arterien (PEITZER 1933). Insbesondere bei Rind und Schwein erscheint die Wand uteriner Arterien mit jeder Trächtigkeit mehr „gestreift“. Verschiedene Autoren beschreiben diese konzentrischen Ringe aus elastischen und kollagenen Fasern als

charakteristisch für die Graviditätssklerose (MIYAGI 1965, BAUMGÄRTNER 2007). Einzelne Veränderungen sind allerdings nicht immer einheitlich in den Arterien von ihrem Ursprung bis zu ihrer Aufteilung anzutreffen (PEITZER 1933). Bei jeder nicht trächtigen Kuh mit mindestens einer vorangegangenen Trächtigkeit kann eine Graviditätssklerose an den Arterien des Uterus nachgewiesen werden (KAMIYA u. DAIGO 1989). SZEKY u. DOZSA (1955) beschreiben in Biopaten mit ausgeprägten histopathologischen Veränderungen unter anderem eine starke Hypertrophie der elastischen Fasern in der Gefäßwand. Die Graviditätssklerose verschwindet beim Rind während der Trächtigkeit und erscheint erst wieder nach der Abkalbung (KAMIYA u. DAIGO 1989).

### **Spezifische Alterationen im Rahmen der Graviditätssklerose beim Rind**

#### **Intima**

Bei Kühen ist nach mehreren Trächtigkeiten insbesondere eine **Verdickung der Intima** sowie eine Aufspaltung der MEI in zwei oder mehr Lamellen erkennbar (KAMIYA u. DAIGO 1989). Innerhalb der Intima sind an einigen umschriebenen Stellen Vorwölbungen aus Bindegewebszellen und Muskulatur, sogenannte Intimaverdickungen, zu erkennen, denen das Endothel unmittelbar, nicht durch eine erkennbare elastische Membran getrennt, aufliegt (PEITZER 1933). Große Mengen von sogenannten Intimazellen (große glatte Muskelzellen) sind in länglicher Anordnung in der verdickten Intima zu sehen (KAMIYA u. DAIGO 1989). Dabei wird die Wanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima der Arterien von bestimmten Wachstumsfaktoren stimuliert (ROSS u. GLOMSET 1973, CAMPBELL u. CAMPBELL 1985, SCHWARTZ et al. 1986). Diese Zellen synthetisieren extrazelluläres Bindegewebe, u.a. elastische Faserproteine. Zusätzlich produzieren sie elastaseartige Enzyme, die zu morphologischen Veränderungen der elastischen Fasern führen (HORNEBECK et al. 1986). Damit tragen sie auch zur Umgestaltung der MEI während und nach der Trächtigkeit bei. Im Rahmen einer Reorganisation der Gefäßwand kommt es so zu einer Hyperplasie elastischer Fasern in der Intima (Elastose) (NIEBERLE u. COHRS 1967).

Innerhalb der Arterien zeigt sich die **MEI** meist mehr oder weniger aufgefasert und vielfach unterbrochen, überall begleitet von Schollen und Trümmern undeutlich begrenzter elastischer Fasern. Zum Teil lassen sich deutlich zwei oder drei, mitunter sogar acht Lagen von elastischen Faserzügen erkennen. An einigen Arterien ist diese Auffaserung nur an einer oder zwei umschriebenen Stellen vorzufinden, wobei sich das innere Blatt, vom Endothel überzogen,

buckelförmig gegen das Lumen vorschiebt und der Zwischenraum von kollagenem Bindegewebe, Muskelzellen und elastischen Fäserchen ausgefüllt ist. Meist stellt das innere Blatt eine in sich einheitliche, unter dem Endothel liegende Membran dar, während die äußeren Blätter vielfach zerfallen erscheinen. Regelmäßig finden sich Muskelzellen zwischen den Blättern der MEI, wobei die Anzahl der Muskelzellen nach innen hin abnimmt. Kollagenes Bindegewebe begleitet immer in dichten Zügen die aufgespaltenen Membranen und durchsetzt in reichlicher Menge die Räume zwischen den einzelnen elastischen Blättern, indem es in kräftigen Strängen die Muskelzellen miteinander verbindet und nach innen hin mehr und mehr zunimmt (PEITZER 1933).

Chromotrope Substanz findet sich im Allgemeinen am stärksten in der MEI und durchsetzt in abnehmender Intensität die Media, wo sie noch etwa bis zur Mitte nachweisbar ist. Die Metachromasie nimmt mit dem Alter der Arterien zu und lässt sich bei älteren Kühen gewöhnlich bis in die Adventitia verfolgen (PEITZER 1933).

Während Kühe bis zum Alter von vier bis fünf Jahren und mit zwei bis drei Geburten nur eine leichte Auffaserung der MEI zeigen, findet man bei älteren Kühen starke Veränderungen des elastischen Gewebes. Da Zahl der Geburten und Alter bei der Kuh gewöhnlich stark assoziiert sind, können diese Einflüsse nur schwer voneinander getrennt bewertet werden (PEITZER 1933).

### **Media**

Das elastische Gerüst der Media zeigt im Allgemeinen keine Veränderung. Verhältnismäßig spärlich durchsetzen elastische Fasern die Muskelschicht. Nur bei einer Arterie findet PEITZER (1933) einen vermehrten Gehalt an elastischen Fasern, die hier allerdings so stark in Erscheinung traten, dass „die Arterie sich fast dem Bilde eines Gefäßes vom elastischen Typus nähert“. Regelmäßig treten jedoch längere, elastische Faserzüge im äußeren Drittel der Media auf, die stellenweise durch radiär gerichtete Fasern mit den Blättern der MEE in Verbindung stehen (PEITZER 1933). NIEBERLE u. COHRS (1967) beschreiben jedoch auch eine Hyperplasie der elastischen Fasern innerhalb der Media sowie hyaline Veränderungen im Bindegewebe und eine Atrophie von Muskelzellen.

Fast bei allen untersuchten Gefäßen fällt auf, dass der sonst geschlossene Zusammenhang der zirkulär verlaufenden Mediamuskulatur mehr oder weniger aufgelockert erscheint. Zwischen einzelnen Muskelsträngen zeigen sich in der Zirkulärrichtung vielfach Spalten, durch die maschenartig zarte, spiralig gewundene Fäden kollagenen Bindegewebes ziehen. Bei einigen



Arterien ist diese Auflockerung so stark, dass eigentlich das bindegewebige Maschenwerk die Struktur der Media beherrscht und die Kerne der Muskelzellen häufig sehr dünn und spitz erscheinen, wobei der zirkuläre Verlauf immer noch deutlich zu erkennen ist. Möglicherweise handelt es sich bei dem Bild der Mediaauflockerung um eine Atrophie der Arterienwände durch gesteigerten Druck des Blutstroms, wobei durch die Entspannung der Gefäße bei der Schlachtung die eigentümlichen Risse und Spalten sichtbar werden. „Die Längsmuskulatur ist wohl damit zu erklären, dass sie zu der Dehnung, die durch den Zug des trächtigen Uterus ausgeübt wird, ein Gegengewicht bildet“ (PEITZER 1933).

In einigen Arterien geht die Zirkulärmuskulatur fast unmittelbar an einzelnen Stellen der Media in mehr schräg- bis längsgerichtete Muskelzüge über. Die Kerne der Muskelzellen erscheinen schräg oder quer angeschnitten, und die Zellen liegen nur in äußerst losem Verband, so dass das Bild einer Honigwabe entsteht, bei der das kollagene Gewebe die Wände und die Muskelzellen den Inhalt der einzelnen Wabenzellen bilden. Vereinzelt können in der Peripherie der Media, zum Teil auch noch zwischen den Lamellen der MEE, Längsmuskelstränge beobachtet werden. Chromotrope Substanzen lassen sich häufig zwischen den Bindegewebsspiralen in der stark aufgelockerten Media finden. Im äußeren Drittel der aufgelockerten Media treten teilweise histozytäre Wanderzellen (Makrophagen) in größeren Zellhäufchen auf (PEITZER 1933). Während der Trächtigkeit kann eine Zunahme von Glykogen innerhalb der Media uteriner Arterien beobachtet werden, welches nach der Geburt innerhalb von ca. 35 Tagen post partum wieder signifikant abnimmt (KAMIYA u. DAIGO 1988).

### **Adventitia**

Die MEE setzt sich aus etwa 4-10 Lagen elastischer Membranen zusammen und zeigt bei PEITZER (1933) in keinem Fall ein von der Norm abweichendes Verhalten.

### **Spezifische Alterationen im Rahmen der Graviditätssklerose bei der Stute**

Bei der Stute nimmt die Intensität der Graviditätssklerose primär durch die Anzahl der Abfohlungen zu (WREDE 1999). Angiosen im Endometrium der Stute sind bis zu einem Alter von 23 Jahren überwiegend gestationsbedingt (KRIESTEN 1995). Altersbedingte Gefäßveränderungen treten bei Pferden erst ab einem Alter von etwa 15 Jahren auf (DAHME 1970, WREDE 1999). Die Häufigkeit mittel- und hochgradiger Angiosen nimmt mit der Fohlenzahl und dem Alter zu (GRÜNINGER 1996). Da nach der Abfohlung eine Regeneration

der Gefäße erfolgt, begünstigen kurze Trächtigkeitspausen die Ausbildung von Angiosen (SCHOON et al. 1997).

Als typische Veränderungen der endometrialen Arterien und Venen am 3. Tag p.p. gelten Hypertrophie und Hyperplasie der Endothelzellen, eine prägnante Media aus hypertrophen und hyperplastischen Muskelzellen und feinen Kollagenfasern, verbunden mit einem vollständigen Abbau der elastischen Fasern. Ab dem 6. Tag p.p. erfolgt eine Zunahme von elastischen Fasern am Übergang zu und in der Adventita sowie der MEI. Die vollständige Involution der endometrialen Gefäße ist etwa vier Wochen p.p. abgeschlossen (GRÜNINGER 1996, WREDE 1999, KERSTEN 2000).

Veränderungen der **Intima** sind bei der Stute immer stark mit der Beschaffenheit der MEI verbunden. Je intensiver diese alteriert ist, umso mehr kollagene und / oder elastische Fasern sind zugebildet und umso häufiger kann die Ablagerung von sauren Mukopolysacchariden beobachtet werden (LUDWIG 2003). Eine unveränderte MEI ist überwiegend bei Maidenstuten zu erkennen (GRÜNINGER 1996). Trächtig gewesene Stuten weisen häufig innerhalb der MEI eine Auffaserung sowie desintegrierte und dysplastische Fasern und einen unregelmäßigen Verlauf auf (GRÜNINGER 1996). NAMBO (1995) beschreibt eine Hyperplasie von elastischen Fasern innerhalb der Intima als altersabhängige Veränderung bei der Stute, bezieht jedoch nicht den Reproduktionsstatus der Tiere in die Beurteilung ein.

Viele Autoren beschreiben bei unterschiedlichen Spezies das Einwandern von metabolisch modifizierten Myozyten in den subendothelialen Spalt bzw. in die Intima (GAMMAL 1976, KAMIYA u. DAIGO 1989, GRÜNINGER 1996, AOYAGI et al. 1997). Diese könnten maßgeblich an der Synthese von elastischen und / oder kollagenen Fasern innerhalb der Intima beteiligt sein (RIEDE et al. 2004). Intimahyperplasien sind bei der Stute nur innerhalb des ersten Monats nach der Abfohlung vorhanden (GRÜNINGER 1996).

Vom 6. bis 10. Tag p.p. lassen sich vermehrt metabolisch modifizierte Myozyten in der **Media** nachweisen (WREDE 1999). Die degenerativen Veränderungen liegen überwiegend als Faserzubildungen aus kollagenen und / oder elastischen Fasern vor (LUDWIG 2003). Mittel- bis hochgradige fibroelastische Veränderungen der Media sowie degenerative Veränderungen aller Gefäßwandareale weisen immer auf einer vorhergehende Trächtigkeit hin (GRÜNINGER 1996). Eine Atrophie der Media wird als trächtigkeitsbedingte (KRIESTEN 1995) oder altersassoziierte (NAMBO 1994) Veränderung angesehen.

In der **Adventitia** extrauteriner und endometrialer Arterien weisen GRÜNINGER (1996) und LUDWIG (2003) ebenfalls Fibrosen, Firboelastosen und Elastofibrosen nach. Bereits ab dem 6.

Tag p.p. treten am Übergang von der Media zur Adventitia zugebildete, vornehmlich elastische Fasern auf. Dabei werden vor allem isolierte Perisklerosen und –fibroelastosen endometrialer Gefäße als altersbedingt interpretiert (GRÜNINGER 1996, SCHOON 1997b). Bei adulten, nicht tragenden Stuten werden an den endometrialen Arterien meist Panfibroelastosen bzw. Panelastofibrosen nachgewiesen (SCHOON et al. 1994, KRIESTEN 1995, GRÜNINGER 1996). Nach der ersten Trächtigkeit sind die großen arteriellen Gefäße im Endometrium der Stute am stärksten verändert (WREDE 1999). Große Gefäße zeigen deutlich häufiger Angiosklerosen als kleinere (GRÜNINGER 1996). Im Stratum subglandulare sind öfter hochgradige Gefäßveränderungen anzutreffen als im Stratum glandulare. In den tieferen Schichten des Endometriums kommen allerdings auch vermehrt große Gefäße vor (GRÜNINGER 1996). Zwischen dem Auftreten von Angiosklerosen und Lymphangiektasien im Endometrium besteht ein statistisch relevanter Zusammenhang (SCHOON et al. 1994a). KRIESTEN (1995) kann einen negativen Einfluss von Angiosklerosen auf die Fertilität nachweisen, allerdings ohne statistische Signifikanz.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Tiergut

Grundlage dieser Arbeit sind insgesamt 217 Uterusbiopate von 171 Rindern, die in der Zeit von 2006 bis 2011 entnommen wurden. Zur besseren Übersicht werden im Folgenden drei Gruppen unterschieden.

#### Gruppe A („Färsen“)

In den Jahren 2010 und 2011 wurden 6 Uterusbiopate von Rindern vor der ersten Trächtigkeit (Färsen) entnommen. Die Tiere stammen zum Teil (n=4) aus niedersächsischen Betrieben im Einzugsbereich der Landwirtschaftskammer Niedersachsen (Bereich Tiergesundheit). Die Entnahme der Gewebeproben erfolgte im Interöstrus durch einen Mitarbeiter der Landwirtschaftskammer. Weiterhin wurden 2 Färsen im Östrus von Mitarbeitern der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Klinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig biopiert. Diese Tiere gehören zum Bestand des Lehr- und Forschungsgutes Oberholz der Veterinärmedizinischen Fakultät. Alle Färsen waren zum Zeitpunkt der Probenentnahme zwischen 18 und 27 Monaten alt und wurden mittels klinischer, inklusiver rektaler Untersuchung als gesund beurteilt.

#### Gruppe B („Einzelbiopate“)

Insgesamt wurden von 165 Kühen Einzelbiopate entnommen. Diese Tiere stammen aus Milchviehbetrieben in Niedersachsen im Einzugsbereich der Landwirtschaftskammer Niedersachsen (Bereich Tiergesundheit). Die Biopotentnahme erfolgte durch Mitarbeiter dieser Einrichtung. Alle Biopsien stammen von gesunden (klinische, inklusive rektale Untersuchung) Kühen im Zeitraum von 18 bis 253 Tagen p.p., die mindestens eine und maximal acht Abkalbungen aufwiesen. Bei drei Tieren lagen keine Angaben zur Parität vor. Altersangaben standen von 43 Tieren zur Verfügung. Diese waren drei bis neun Jahre alt (Altersangaben sind immer auf volle Jahre abgerundet). Die Entnahme fand in den Jahren 2007/2008 in verschiedenen Zyklusstadien statt.

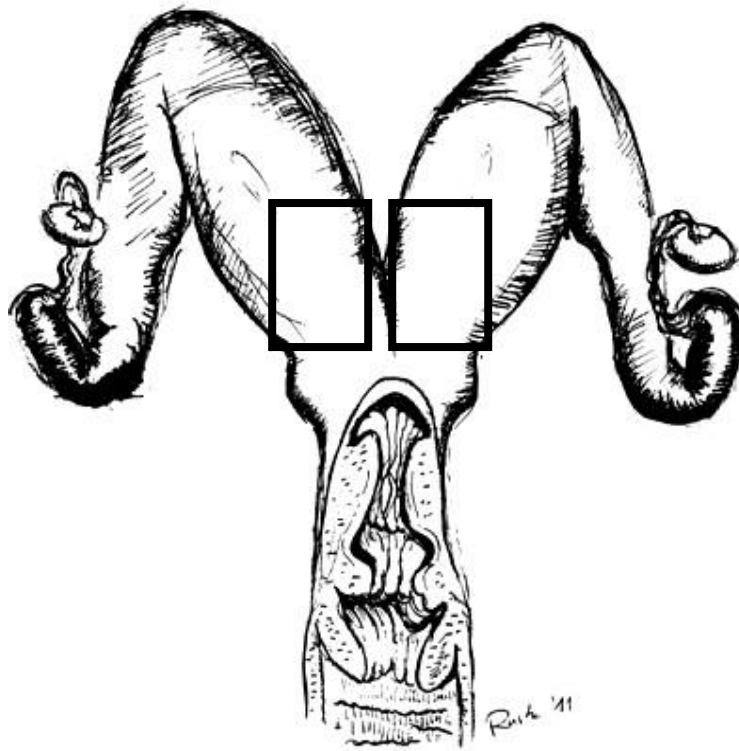
### **Gruppe C („Doppelbioptate“)**

Von 46 Tieren aus Gruppe B standen für die Verlaufsuntersuchung Bioptate aus dem Vorjahr (2006/2007) zur Verfügung. Die Probenentnahme erfolgte im Rahmen einer Dissertation durch Frau Jacquelin Rohkohl (geb. Schult) von der Landwirtschaftskammer Niedersachsen (Bereich Tiergesundheit) in unterschiedlichen Zyklusstadien. Auch diese Tiere wurden mittels klinischer und rektaler Untersuchung als gesund beurteilt. Bei der Entnahme des Erstbioptates erfolgte zusätzlich eine vaginale Untersuchung mittels Spekulum. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Biopsie zwischen 2 und 8 Jahre alt und hatten mindestens eine, maximal 6 Abkalbungen. Der zeitliche Abstand zum Folgebioptat der Gruppe B variiert zwischen 328 und 496 Tagen, wobei die Bioptatpaare immer aus zwei aufeinanderfolgenden Laktationen stammen. Entsprechend waren die Tiere im Jahr 2007/2008 zur zweiten Bioptatentnahme 3 – 9 Jahre alt und hatten zwischen 2 und 7 Abkalbungen. Diese 92 Bioptate (46 Bioptat-Paare) werden im Weiteren als Gruppe C („Doppelbioptate“) bezeichnet.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Histologische Präparation**

Die Bioptate wurden unter rektaler Kontrolle mit einer scharfen Biopsiezange nach KEVORKIAN (Fa. Hauptner, Solingen) in bifurkationsnahen Bereichen der Uterushörner entnommen (Abb.3.1 auf S.38) und sofort in 4 %igem, neutralem, gepuffertem Formalin für mindestens 24 Stunden fixiert. Bei großen Schleimhautproben wurden diese halbiert, kleine wurden im Ganzen eingebettet. Die Einbettung erfolgte in Paraplast (Vogel, Gießen) nach dem Standardverfahren im Hypercenter XP (Shandon, Frankfurt). Mit Hilfe eines Schlittenmikrotoms (Reichert-Jung, Wien, Österreich) wurden von den Paraplastblöcken 3-4 µm dicke Schnitte angefertigt und mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.-E.-Färbung) (ROMEIS 1989) angefärbt. Die Bioptate der Gruppe A („Färsen“) und C („Doppelbioptate“) wurden zur Beurteilung der Angiopathien zusätzlich mittels nach GRÜNINGER (1996) modifizierter Pikrosiriusrot-Färbung nach CONSTANTINE (1969) angefärbt.



**Abb.3.1: Entnahmestellen der Uterusbioptate (Rechtecke)**

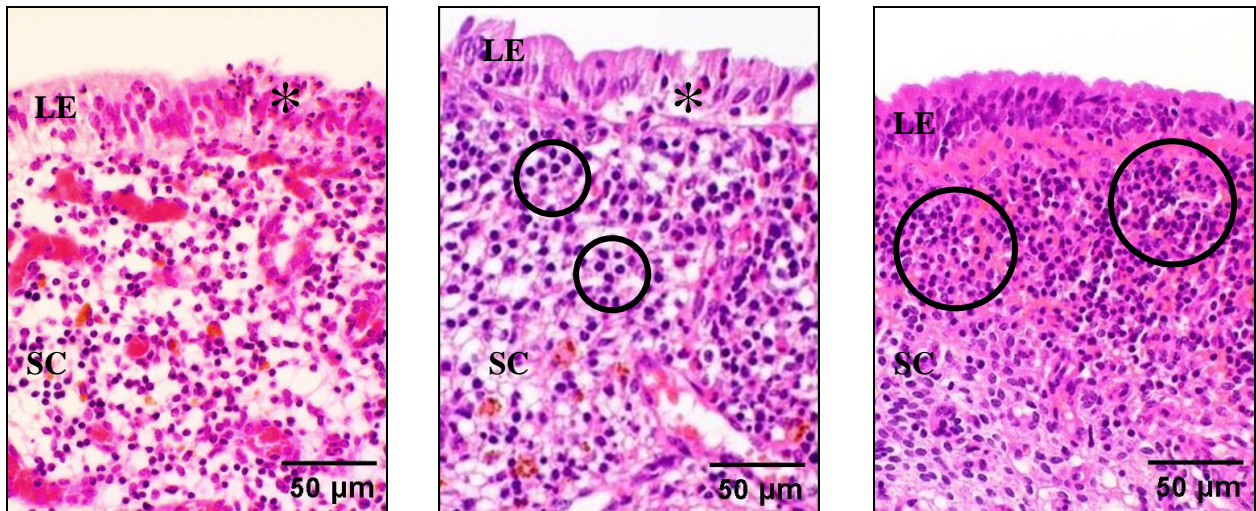
### **3.2.2 Lichtmikroskopische Untersuchung**

Die Auswertung erfolgte mittels eines Standardmikroskops der Firma Olympus unter Verwendung eines 4er, 10er, 20er und 40er Objektivs. Die Ermittlung der Zellzahlen wurde in zehn aufeinander folgenden Gesichtsfeldern bei 400facher Vergrößerung (High Power Field, HPF) durchgeführt. Für die Auswertung wurden nur Proben herangezogen, die den von MERBACH (2012) beschriebenen Kriterien zur Auswertbarkeit von Endometriumbioptaten entsprechen.

#### **3.2.2.1 Beurteilung der Endometritis**

Die Beurteilung der entzündlichen Veränderungen im Endometrium erfolgte an H.E.-gefärbten Schnitten, wobei zum einen eine Gradeinteilung (gering-, mittel-, hochgradig) erfolgte, zum anderen eine Beurteilung des Entzündungscharakters (akut-eitrig, chronisch-eitrig, nicht-eitrig (Abb.3.2 a-c auf S.39)). Weiterhin wurde das Auftreten von Lymphfollikeln dokumentiert. Eine

genaue Definition der histomorphologischen Kriterien nach MERBACH (2012) zeigen die Tab.3.1-3.4 auf S.39 bis S.41.



**Abb. 3.2 a-c: Endometritis-Formen (H.E.-Färbung)**

**a) links: mittelgradige akut-eitrige Endometritis**

**b) Mitte: mittelgradige chronisch-eitrige Endometritis**

**c) rechts: mittelgradige nicht-eitrige Endometritis**

LE = luminales Epithel; SC = Stratum compactum; \* = Exozytose von neutrophilen Granulozyten durch das LE; Lymphozyten und Plasmazellen im SC (Kreise)

**Tab.3.1:** Histomorphologische Einteilung der Endometritiden nach RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012)

Endometritisform	Charakterisierung
<b>nicht-eitrig</b>	dominierend mononukleäre Zellen, v.a. Lymphozyten und Plasmazellen
<b>akut eitrig</b>	dominierend neutrophile Granulozyten, daneben einzelne mononukleäre Zellen, v.a. Lymphozyten und Makrophagen
<b>chronisch eitrig</b>	neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen, dominiert durch Plasmazellen

**Tab.3.2:** Graduierung der nicht-eitrigen Endometritis nach RODENBUSCH (2011)

<b>Grad</b>	<b>mononukleäre Zellen, v. a. Lymphozyten und Plasmazellen*</b>	<b>neutrophile Granulozyten*</b>
keine	0 - 15	< 10
geringgradig	16 - 25	
mittelgradig	26 - 45	
hochgradig	> 45	

\*Die angegebenen Zellzahlen beziehen sich auf ein HPF (High Power Field = ein Gesichtsfeld bei 400er Vergrößerung) im Bereich des Stratum compactum oder des luminalen Epithels mit Anteilen des Stratum compactum.

**Tab.3.3:** Graduierung der akuten eitrigen Endometritis modifiziert nach RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012)

<b>Grad</b>	<b>neutrophile Granulozyten*</b>	<b>mononukleäre Zellen</b>	
		<b>Lymphozyten*</b>	<b>Plasmazellen*</b>
keine	0 - 20	0 - 8	$\leq 3$
geringgradig	21 - 35	$\geq 8$	$\leq 5$
mittelgradig	36 - 80		
hochgradig	> 80		

\*Die angegebenen Zellzahlen beziehen sich auf ein HPF (High Power Field = ein Gesichtsfeld bei 400er Vergrößerung) im Bereich des Stratum compactum oder des luminalen Epithels mit Anteilen des Stratum compactum.



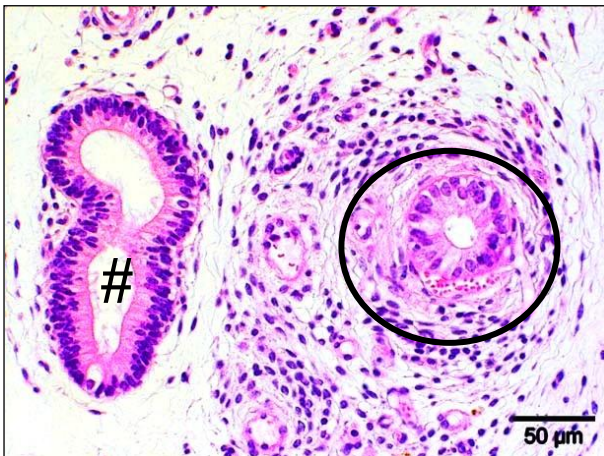
**Tab.3.4:** Graduierung der chronischen eitrigen Endometritis nach RODENBUSCH (2011)

<b>Grad</b>	<b>neutrophile Granulozyten*</b>	<b>mononukleäre Zellen</b>	
		<b>Lymphozyten*</b>	<b>Plasmazellen*</b>
keine	0 - 20	< 10	≤ 6
geringgradig	21 - 35	11 - 15	7 - 12
mittelgradig	36 - 80	16 - 20	13 - 30
hochgradig	> 80	> 20	> 30

\*Die angegebenen Zellzahlen beziehen sich auf ein HPF (High Power Field = ein Gesichtsfeld bei 400er Vergrößerung) im Bereich des Stratum compactum oder des luminalen Epithels mit Anteilen des Stratum compactum.

### 3.2.2.2 Beurteilung der Endometrose

Aufgrund ihrer histomorphologischen Ähnlichkeit zur Endometrose der Stute, wird die periglanduläre Fibrose des Rindes nach RODENBUSCH (2011) als „bovine Endometrose“ bezeichnet. Per definitionem handelt es sich dabei um eine periglanduläre und/oder stromale Fibrose mit Alteration der betroffenen Drüsen. Die Beurteilung der degenerativen Veränderungen im Bereich der Drüsen und der umliegenden Stromazellen erfolgte an H.E.-gefärbten Schnitten, wobei neben einer graduellen Einteilung (gering-, mittel-, hochgradig) auch die Aktivität (aktiv, inaktiv) der beteiligten Stromazellen sowie die Destruktion der Drüsenepithelien (destruktiv, nicht destruktiv) beurteilt wurde (Tab.3.5 auf S.42). In Tab.3.6 auf S.43 sind die Kriterien für die histomorphologische Beurteilung der Endometrose nach KENNEY (1978) zusammengefasst. Gemäß der Definition (siehe oben) werden nur solche Veränderungen als Endometrose bezeichnet, bei denen, neben den in Tab.3.5 auf S.42 genannten Kriterien für die Graduierung, auch eine Alteration der involvierten Drüsenepithelien vorliegt (siehe Abb.3.3 auf S.42).

**Abb.3.3: Bovine Endometrose**

periglanduläre Fibrose (mit entzündlicher Infiltration) und deutliche Alteration der Drüsenepithelien (Kreis) im Vergleich zur unveränderten Drüse (#)

**Tab.3.5:** Kriterien für die Einteilung des Charakters der Endometrose nach HOFFMANN (2006)

Charakter der Endometrose	Histomorphologische Kennzeichen
<b>aktiv</b>	periglanduläre Stromazellen mit bauchigem Zytoplasma und ovalen, hypochromatischen Zellkernen; $\geq 75$ % aktiv differenziert
<b>inaktiv</b>	länglich-spindelige Stromazellen mit schmalen, hyperchromatischen Zellkernen; $\geq 75$ % inaktiv differenziert
<b>gemischt</b>	aktive und inaktive Differenzierung zu gleichen Teilen
<b>destruierend</b>	unterschiedlich stark ausgeprägte Destruktion der Drüsenepithelien innerhalb der fibrotischen Areale
<b>nicht-destruierend</b>	keine Destruktion der Drüsenepithelien innerhalb fibrotischer Areale

**Tab.3.6:** Graduierung der Endometrose modifiziert nach KENNEY (1978)

Endometrosegrad	Anzahl Bindegewebsschichten	Anzahl fibrotischer Herde*
geringgradig	1 - 3	bis 2
mittelgradig	4 - 10	2 - 4
hochgradig	> 10	> 4

\* bezogen auf ein lineares Feld von 5,5 mm bei vier untersuchten Gesichtsfeldern

### 3.2.2.3 Beurteilung der Angiosklerose

Die Kriterien für die Einteilung der Gefäßtypen sind in Tab.3.7 zusammengefasst. Interkarunkuläre und karunkuläre Gefäße wurden dabei getrennt beurteilt. Die histomorphologische Diagnose der Alterationen erfolgte in Anlehnung an GRÜNINGER (1996). Die Angiosklerose der Einzelbioptate (Gruppe B) wurden anhand einer H.E.-Färbung diagnostiziert, so dass hier lediglich eine graduelle Einteilung (gering-, mittel-, hochgradig) der Gefäßveränderungen erfolgte (Tab.3.8 S.44). Die Befunde von arteriellen und venösen Gefäßen wurden jeweils zusammengefasst. Alle 96 Bioptate der Gruppe C („Doppelbioptate“) wurden zusätzlich anhand einer nach GRÜNINGER (1996) modifizierter Pikrosiriusrot-Färbung nach CONSTANTINE (1969) beurteilt. Bewertet wurde neben dem Grad der Veränderung (gering-, mittel-, hochgradig) auch die Art der zugebildeten Fasern (Elastose, Elastofibrose, Fibroelastose, Fibrose), sowie die Lokalisation der Veränderung innerhalb der Gefäßwand (Intima, Media, Adventitia).

**Tab. 3.7:** Einteilung der Gefäßtypen anhand von histomorphologischen Kriterien bei unveränderten Gefäßen (modifiziert nach LUDWIG 2003)

Gefäßtyp	Lumen-diameter	Intima	Media	Adventitia
Arterien	> 50 µm	flaches Endothel, deutliche MEI	> 4 konzentrische Myozytenschichten	nicht deutlich abzugrenzen
Arteriolen	< 50 µm	flaches Endothel, undeutliche oder keine MEI	bis 4 konzentrische Myozytenschichten	nicht abzugrenzen

<b>Gefäßtyp</b>	<b>Lumen- diameter</b>	<b>Intima</b>	<b>Media</b>	<b>Adventitia</b>
<b>Venen</b>	> 50 µm	flaches Endothel	locker angeordnete Myozyten; einzelne feine elastische und kollagene Fasern	nicht abzugrenzen
<b>Venulen</b>	< 50 µm	flaches Endothel	einzelne Myozyten	nicht abzugrenzen
<b>Lymph- gefäße</b>	unregel- mäßig	flaches Endothel	nicht abzugrenzen	nicht abzugrenzen

**Tab 3.8:** Beurteilungskriterien für die Angiosklerose (H.E.-Färbung) nach GRÜNINGER (1996)

<b>Grad der Angiosklerose</b>	<b>Histomorphologische Charakteristika</b>
unverändert	Normalstruktur
geringgradig	disseminierte geringgradige Veränderungen oder eine Lokalisation mittelgradig verändert
mittelgradig	disseminierte mittelgradige Veränderungen oder eine Lokalisation hochgradig verändert
hochgradig	mehr als eine Lokalisation hochgradig verändert

### **Beurteilungskriterien für die Angiosklerose (Pikrosiriusrot-Färbung)**

Im Folgenden beziehen sich die Beschreibungen der Veränderungen (Verdickungen, Faserzubildungen) immer auf den Vergleich mit einem unveränderten Gefäß gleicher Größe (gemäß Literaturangaben zur Normalstruktur (AUGHEY u. FRYE 2001, NICKEL et al. 2004, SALOMON et al. 2005)) und im Vergleich zu Gefäßen im Uterus von Färsen der Gruppe A.

#### **Arterielle Gefäße:**

#### **Intima:**

##### **- obB:**

- **MEI** (Arterien und große Arteriolen):
  - MEI durchgängig, feinfaserig evtl. undulierend
  - UND keine Zubildung von elastischen und/oder kollagenen Fasern im subendothelialen Spalt vorhanden
- **MEI** (kleine Arteriolen):
  - MEI nicht erkennbar
  - UND keine Zubildung elastischer und/oder kollagener Fasern im subendothelialen Spalt vorhanden
- **Endothelzellen:**
  - flach und regelmäßig
- **Proteoglykane:**
  - im subendothelialen Spalt nicht vorhanden

##### **- ggr verändert:**

- **MEI** (Arterien und große Arteriolen):
  - MEI fein aufgefasert (bis zu drei Lamellen elastischer Fasern)
  - ODER ggr diffus verdickt
  - ODER Zubildung einzelner feiner kollagener Fasern im subendothelialen Spalt
- **MEI** (kleine Arteriolen):
  - Zubildung einzelner feiner elastischer und/oder kollagener Fasern im subendothelialen Spalt

**- mgr verändert:**

➤ **MEI** (Arterien und große Arteriolen):

- MEI grob aufgefaserter (> 3 Lamellen elast. Fasern)
- ODER eine grobfaserige/amorphe elastische Membran
- ODER Zubildung von dicken unregelmäßigen kollagenen Fasern

➤ **MEI** (kleine Arteriolen):

- Zubildung zahlreicher dicker elastischer und/oder kollagenen Fasern im subendothelialen Spalt

**- hgr verändert:**

➤ **MEI** (Arterien und große Arteriolen):

- MEI nicht mehr eindeutig zu erkennen (amorphe Massen elastischer Fasern)
- ODER Zubildung von dicken/amorphen kollagenen Fasern

➤ **MEI** (kleine Arteriolen):

- Zubildung von massenhaft dicken/amorphen elastischen und/oder kollagenen Fasern im subendothelialen Spalt

Zusätzlich zu den oben angeführten Veränderungen können zum Teil folgende Alterationen beobachtet werden, die jedoch nicht in der graduellen Einteilung berücksichtigt werden:

➤ **Endothelzellen:**

- multifokal ODER diffus verdickt und irregulär ins Lumen vorgewölbt
- ODER das Gefäßlumen vollständig obliterierend

➤ **Proteoglykane:**

- im subendothelialen Spalt vorhanden

**Media:**

**- obB:**

- konzentrisch angeordnete spindelförmige Myozyten
- bei Arterien und großen Arteriolen sehr feine, netzartig um die Myozyten angeordnete kollagene Fasern

**- ggr verändert:**

- bis zu einem Drittel der Mediadicke durchsetzt mit feinen, unregelmäßigen, zugebildeten elastischen und/oder kollagenen Fasern
- ODER komplette Media diffus durchsetzt von feinen elastischen Fasern

**- mgr verändert:**

- bis zur Hälfte der Mediadicke durchsetzt mit feinen, unregelmäßigen, zugebildeten elastischen und/oder kollagenen Fasern
- ODER komplette Media diffus durchsetzt von groben elastischen und/oder kollagenen Fasern

**- hgr verändert:**

- über die Hälfte der Mediadicke durchsetzt mit unregelmäßigen, zugebildeten elastischen und/oder kollagenen Fasern
- ODER komplette Media diffus durchsetzt von amorphen elastischen und/oder kollagenen Massen ohne klar erkennbare Faserstruktur

**Adventitia:**

**- obB:**

- feine kollagene Fasern, konzentrisch angeordnet bis fein verwoben
- bei Arterien zusätzlich sehr vereinzelte elastische Fasern in Form einer MEE

**- ggr verändert:**

- Zubildung von feinen elastischen Fasern
- UND/ODER Zubildung von dicken kollagenen Fasern

**- mgr verändert:**

- Zubildung von groben, unregelmäßigen elastischen und/oder kollagenen Fasern mit Verlust der konzentrischen Schichtung

- **hgr verändert:**

- Zubildung von groben/amorphen elastischen und/oder kollagenen Massen ohne erkennbare Faserstruktur mit deutlicher Ausdehnung ins umliegende Stroma

Venöse Gefäße:

**Intima:**

- **obB:**

➤ **subendothelialer Spalt:**

- keine elastischen und/oder kollagenen Fasern UND

➤ **Endothelzellen:**

- flach und regelmäßig angeordnet

- **ggr verändert:**

➤ **subendothelialer Spalt:**

- Zubildung einzelner feiner elastischen und/oder kollagenen Fasern UND

➤ **Endothelzellen:**

- flach und regelmäßig angeordnet
- ODER z.T. verdickt und irregulär ins Lumen vorgewölbt

- **mgr verändert:**

➤ **subendothelialer Spalt:**

- Zubildung zahlreicher dicker elastischer und/oder kollagener Fasern UND

➤ **Endothelzellen:**

- flach und regelmäßig angeordnet
- ODER z.T. verdickt und irregulär ins Lumen vorgewölbt

➤ **hgr verändert:**

- Zubildung von massenhaft dicken/amorphen elastischen und/oder kollagenen Fasern UND



➤ **Endothelzellen:**

- flach und regelmäßig angeordnet
- ODER z.T. verdickt und irregulär ins Lumen vorgewölbt

**Media (bei sehr kleinen Venulen nicht beurteilbar):**

- **obB:**

- konzentrisch angeordnete spindelförmige Myozyten

- **ggr verändert:**

- Media diffus durchsetzt von feinen elastischen und/oder kollagenen Fasern

- **mgr verändert:**

- Media diffus durchsetzt von groben elastischen und/oder kollagenen Fasern

- **hgr verändert:**

- Media diffus durchsetzt von amorphen elastischen und/oder kollagenen Massen ohne klar erkennbare Faserstruktur

**Adventitia:**

- **obB:**

- nicht eindeutig abzugrenzen, feine kollagene Fasern und bei großen Venen vereinzelte elastische Fasern, konzentrisch angeordnet bis fein verwoben

- **ggr verändert:**

- Zubildung von feinen elastischen Fasern
- UND/ODER Zubildung von dicken kollagenen Fasern

- **mgr verändert:**

- Zubildung von groben, unregelmäßigen elastischen und/oder kollagenen Fasern mit Verlust der konzentrischen Schichtung

- **hgr verändert:**

- Zubildung von groben/amorphen elastischen und/oder kollagenen Massen ohne erkennbare Faserstruktur mit deutlicher Ausdehnung ins umliegende Stroma

**Gesamtschädigung**

Weiterhin wurde für jeden Gefäßtyp die Gesamtschädigung ermittelt. Diese gibt den maximalen Grad der diagnostizierten Veränderungen innerhalb der einzelnen Gefäßwandschichten für diesen Gefäßtyp an. Für jeden Gefäßwandanteil wurde der Grad der Veränderung in den Abstufungen gering-, mittel- und hochgradig bewertet. Ist mindestens eine Schicht geringgradig verändert, die anderen unverändert, ist die Gesamtschädigung geringgradig. Bei mindestens einer mittelgradig geschädigten Schicht ist sie mittel-, bei einem hochgradig alterierten Anteil insgesamt hochgradig.

### 3.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 18. Nach Normalverteilungstests nach Shapiro-Wilk lag bei keinem Parameter eine Normalverteilung vor, deshalb wurden normalverteilungsfreie („nonparametrische“) Tests verwendet. In Hinblick auf die deskriptiven Statistiken erfolgte eine Ermittlung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianen, 1. und 3. Quartilen, Minimum, und Maximum. Für den Vergleich der Häufigkeiten wurden Kreuztabellen mit  $\chi^2$ -Test und die Berechnung der exakten Signifikanz bzw. dem Exakten Fisher-Test angewendet. Weiterhin erfolgten Berechnungen mittels Kruskal-Wallis-Test und U-Test nach Mann und Whitney mit exakten Tests. Bei Mehrfachvergleichen wurden die p-Werte mit dem Verfahren nach Bonferroni-Holm adjustiert. Korrelationberechnungen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

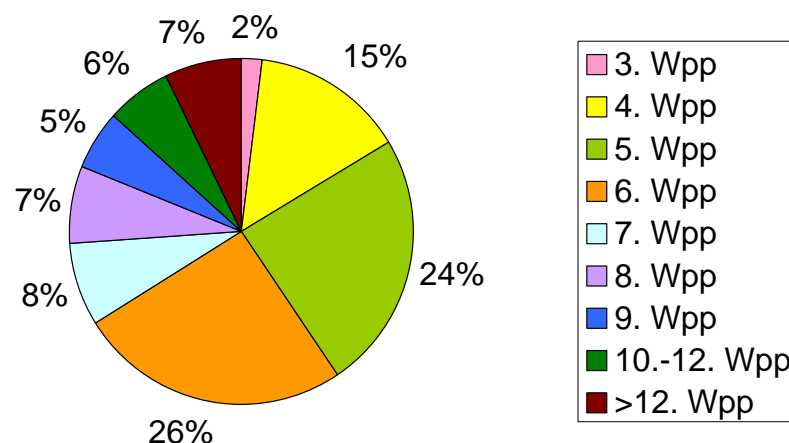
## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Histomorphologische Befunde im Endometrium von Färsen (Gruppe A)

Bei den Biopтата von sechs Färsen im Alter zwischen 18 und 27 Monaten sind in keinem Fall histopathologische Veränderungen in Form einer Endometritis, Endometrose, Angiosklerose oder von Lymphfollikeln vorhanden (Abb.9.2.1 und 9.2.2 a und b im Anhang S.A-15).

### 4.2 Histomorphologische Befunde im Endometrium von klinisch-gynäkologisch gesunden Kühen (Gruppe B)

Insgesamt stehen 165 Einzelbiopate von klinisch-gynäkologisch gesunden Kühen mit einer bis neun Abkalbungen, bzw. drei Tieren mit unbekannter Abkalbungsanzahl zur Verfügung. Die Entnahme der Biopate erfolgte zwischen dem 17. und 253. Tag post partum, im Mittel am 47. Tag. Eine Übersicht zu den Entnahmezeitpunkten findet sich in Abb.4.1. Die histopathologische Beurteilung der Biopate erfolgt mittels H.E.-Färbung.



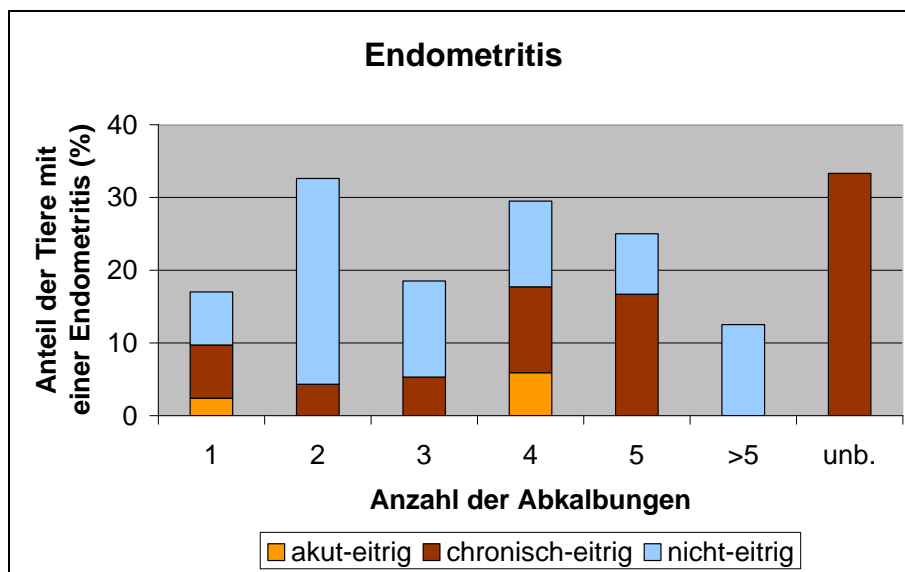
**Abb.4.1: Entnahmezeitpunkt der Biopate (Anteil der Biopate aus der jeweiligen Woche post partum)**

Wpp = Woche post partum

## 4.2.1 Prävalenzen

### 4.2.1.1 Endometritis

Bei insgesamt 39 Tieren (23,6 %) kann histologisch eine Endometritis diagnostiziert werden. Diese ist in zwei Fällen (5,1 %) mittelgradig akut-eitrig, in zwölf Fällen (33,3 %) gering- (8/12) bzw. mittelgradig (4/12) chronisch-eitrig und in 25 Fällen (64,1 %) nicht-eitrig. Da es sich dabei um klinisch nicht diagnostizierte Entzündungen handelt, müssen diese als subklinische Endometritiden bezeichnet werden. Die Verteilung der Prävalenzen in Abhängigkeit von der Parität ist in Abb.4.2 und detailliert in Tab.9.1.1 im Anhang S. A-1 dargestellt.



**Abb.4.2: Prävalenz und Charakter der Endometritis in Abhängigkeit von der Parität**

unb. = unbekannt

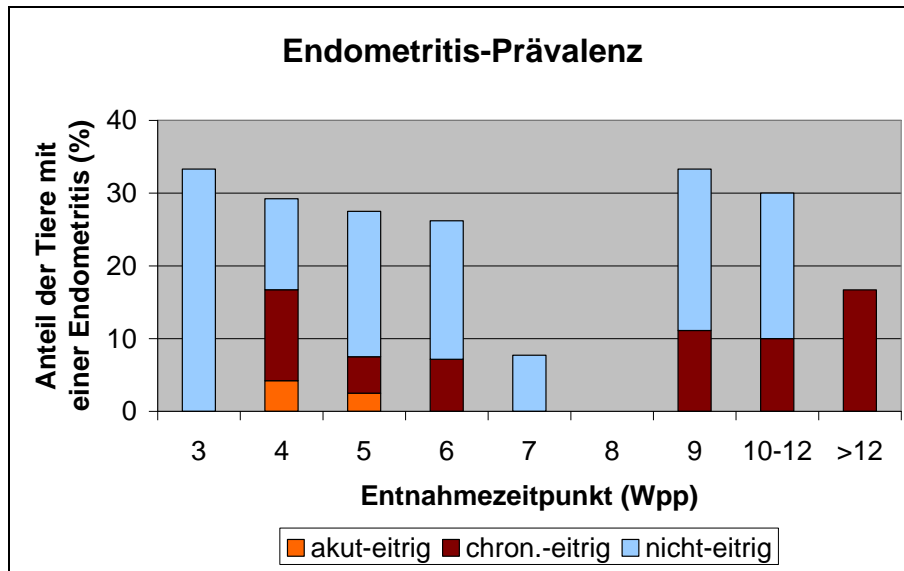
Eine subklinische Endometritis tritt bei 17,1 % der primiparen Tiere und bei 25,8 % der multiparen Kühe auf.

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer Endometritis und der Anzahl der Abkalbungen kann nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls bestehen keine Zusammenhänge zwischen dem Grad oder dem Charakter der Endometritis und der Parität.

Die Endometritis-Prävalenz schwankt in den Wochen post partum stark. So können beispielsweise in der 8. Woche p.p. bei keinem der elf Tiere entzündliche Veränderungen

nachgewiesen werden, während in der dritten und neunten Woche Prävalenzen über 30 % auftreten. Eine Übersicht ist in Abb.4.3 dargestellt.

Zwischen dem Zeitpunkt der Biopstat-Entnahme (Wochen p.p.) und der Prävalenz einer subklinischen Endometritis können keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden. Ebenso bestehen keine Korrelationen zum Grad oder Charakter der Endometritis.

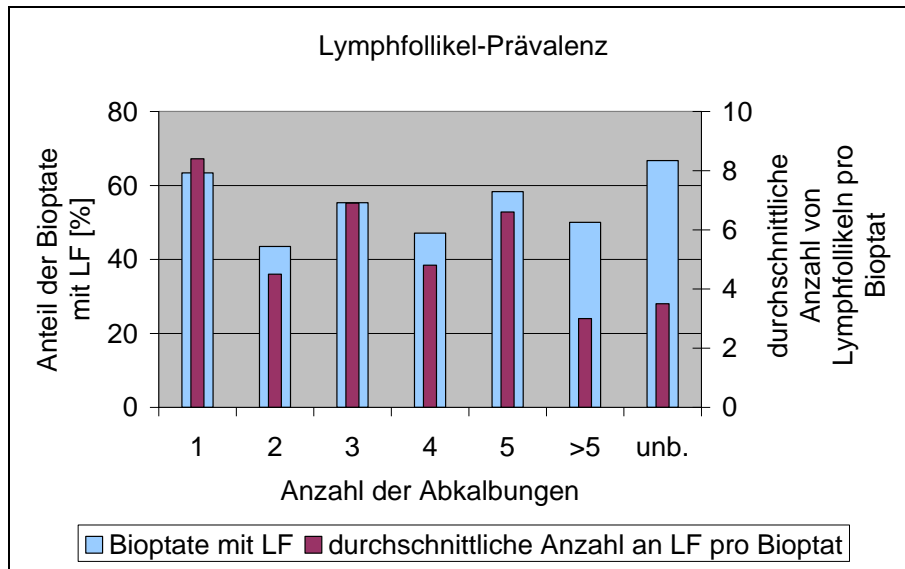


**Abb.4.3: Prävalenz und Charakter der Endometritis in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt**

Wpp = Wochen post partum; chron. = chronisch

#### 4.2.1.2 Lymphfollikel

Das Vorliegen von Lymphfollikeln im Endometrium kann in 88 Uterusproben (53,3 %) nachgewiesen werden (Abb.9.2.3 im Anhang S. A-16). Dabei liegt die durchschnittliche Anzahl an Lymphfollikeln pro Biopstat bei 6,3. Eine detaillierte Übersicht zum Vorliegen von Lymphfollikeln in Abhängigkeit von der Parität findet sich in Abb.4.4 auf S.55. Zwischen Prävalenz bzw. Anzahl der Lymphfollikel und Parität sind keine Zusammenhänge nachweisbar. Auch bestehen keine Korrelationen zum Entnahmezeitpunkt der Biopstate.



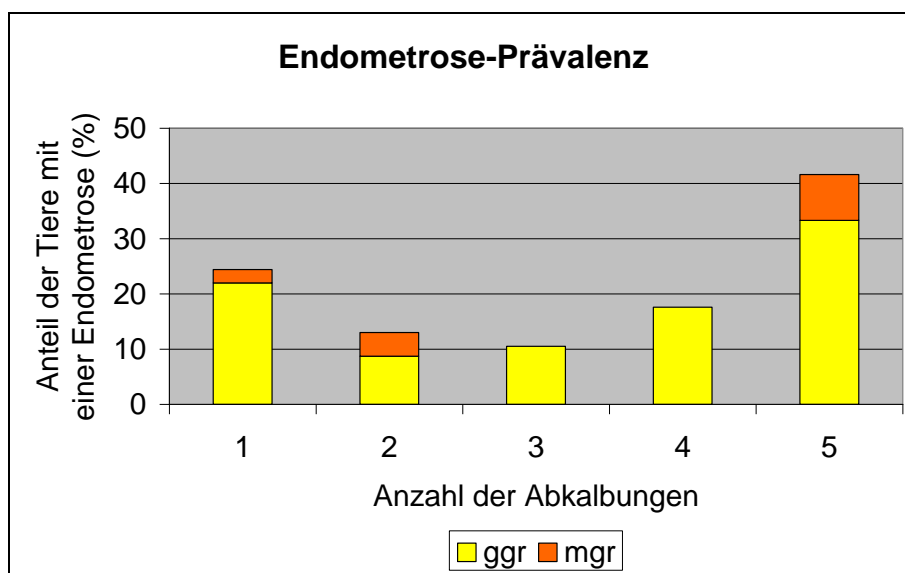
**Abb.4.4: Prävalenz und Anzahl von Lymphfollikeln (LF) in Abhängigkeit von der Parität**

unb. = unbekannt

#### 4.2.1.3 Endometrose

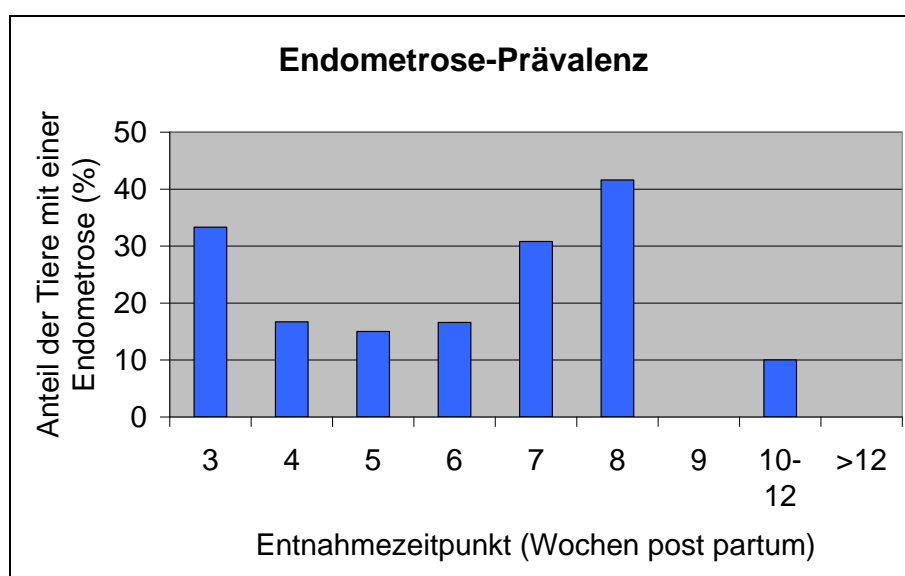
In 28 Biopstaten (17,0 %) kann eine Endometrose diagnostiziert werden. Diese ist in der überwiegenden Zahl der Fälle geringgradig (85,7 %) und nur in vier Biopstaten (14,3 %) mittelgradig ausgeprägt. Von den geringgradigen Endometrosen sind neun destruierend (37,5 %), bei den mittelgradigen findet sich in zwei Fällen (50 %) eine Destruktion der Drüsenepithelien. Die detaillierte Darstellung der Endometrose-Prävalenz in Abhängigkeit von der Parität ist in Abb.4.5 auf S.56 dargestellt.

Es können keine signifikanten Abhängigkeiten zwischen der Endometrose-Prävalenz oder dem Grad der Endometrose und der Parität nachgewiesen werden. Auch zwischen dem Grad der Endometrose und dem Auftreten einer destruierenden Endometrose bestehen keine signifikanten Korrelationen. Die Endometrose-Prävalenz in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt des Biopstates ist in Abb.4.6 auf S.56 dargestellt. Dabei ist insgesamt keine lineare Abhängigkeit für das Auftreten einer Endometrose im Verlauf der Zeit p.p. feststellbar. Es kann jedoch bei Biopstaten, die im Zeitraum zwischen der 3. und 8. Woche p.p. entnommen wurden, signifikant häufiger (20,1 %) eine Endometrose diagnostiziert werden als in Proben, die später entnommen wurden (3,2 %).



**Abb.4.5: Prävalenz und Grad der Endometrose in Abhängigkeit von der Parität**

ggr = geringgradige Endometrose; mgr = mittelgradige Endometrose



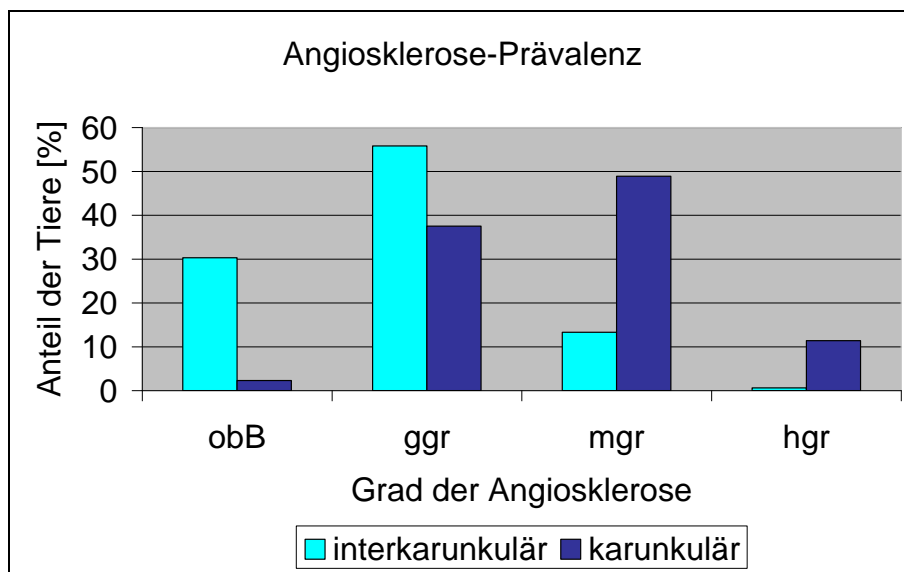
**Abb.4.6: Endometrose-Prävalenz in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt der Biopate**



#### 4.2.1.4 Angiosklerose

In 136 von 165 Proben (82,4 %) ist mittels H.E.-Färbung eine Angiosklerose im interkarunkulären und / oder karunkulären Bereich nachweisbar. Von 165 Uterusbiopstaten weisen 115 (69,7 %) eine Angiosklerose im interkarunkulären Bereich auf. Diese ist bei 92 Tieren (80,0 %) geringgradig, bei 22 Kühen (19,1 %) mittelgradig und nur in einem Fall (0,9 %) hochgradig ausgeprägt. In insgesamt 88 Biopstaten (53,3 %) sind Karunkelanteile nachweisbar. In diesen Arealen zeigen bis auf zwei Tiere alle (97,7 %) eine Angiosklerose. Bei 33 Kühen (38,4 %) liegen geringgradige, bei 43 (50,0 %) Tieren mittelgradige und in 10 (11,6 %) Proben hochgradige Veränderungen vor.

Beim Vergleich zwischen interkarunkulärer und karunkulärer Angiosklerose treten signifikant höhergradigere Veränderungen innerhalb der Karunkel auf (Abb.4.7). Mit zunehmender Anzahl der Trächtigkeiten ist eine Steigerung der Angiosklerose-Prävalenz zu verzeichnen (Abb.9.3.1 im Anhang S.A-19). So weisen Tiere mit einer Angiosklerose signifikant mehr Abkalbungen auf als Tiere ohne Angiosklerose. Unveränderte Gefäße im Endometrium fanden sich bei Tieren mit bis zu vier Abkalbungen. Zwischen dem Grad der Angiosklerose und der Parität kann jedoch keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Lediglich im Bereich der karunkulären Gefäße weisen Tiere mit steigendem Grad der Angiosklerose durchschnittlich mehr Trächtigkeiten auf (Abb.9.3.2 a und b im Anhang S.A-20).



**Abb.4.7: Grad der Angiosklerose in interkarunkulären und karunkulären Bereichen (H.E.-Färbung)**

#### **4.2.2 Befundkombinationen**

##### **Endometritis-Prävalenz in Abhängigkeit von anderen endometrialen Veränderungen**

Die Endometritis-Prävalenz in Abhängigkeit vom Vorliegen anderer endometrialer Alterationen (Endometrose, Lymphfollikel, Angiosklerose) ist in Abb.4.8 auf S.59 dargestellt. Dabei ergeben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Auftreten einer Endometritis und anderen Veränderungen der Uterusschleimhaut.

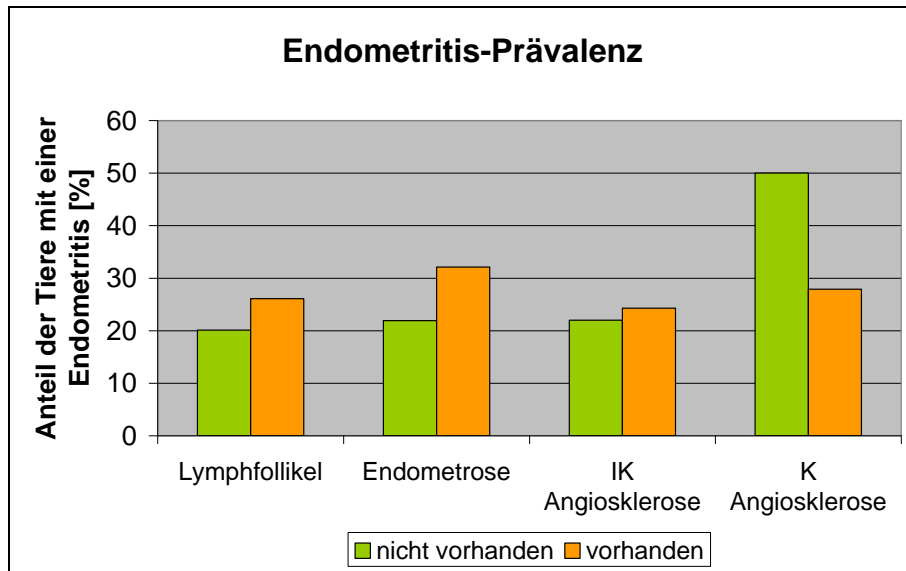
##### **Lymphfollikel-Prävalenz in Abhängigkeit von Grad und Charakter der Endometritis**

Bei den Tieren, die eine Endometritis aufweisen, können bei 59 % (23/39) gleichzeitig Lymphfollikel im Endometrium nachgewiesen werden. Bei Kühen ohne Endometritis liegen in 51,6 % (65/126) Lymphfollikel vor. Die Prävalenzen in Abhängigkeit vom Grad der Endometritis finden sich in Abb.4.9 auf S.59. Dabei treten bei mittelgradigen Endometritiden signifikant seltener Lymphfollikel auf als bei geringgradigen Entzündungen. Lymphfollikel sind ausschließlich bei chronisch-eitrigen (66,7 % mit LF) und nicht-eitrigen (60 % mit LF) Entzündungsformen, nicht jedoch bei akut-eitrigen Prozessen nachweisbar.

##### **Endometrose-Prävalenz in Abhängigkeit von anderen endometrialen Veränderungen**

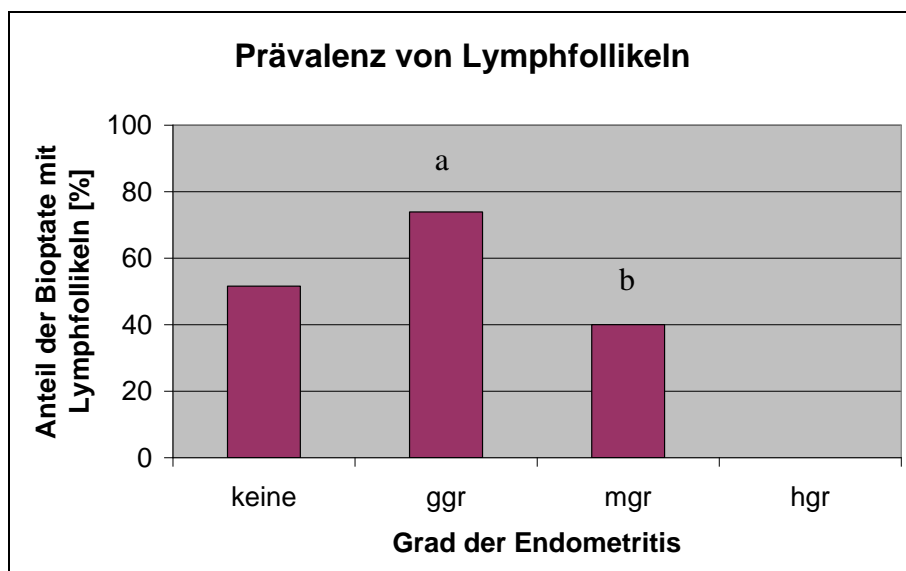
Eine Übersicht zur Endometrose-Prävalenz in Abhängigkeit vom Vorliegen anderer endometrialer Alterationen ist in Abb.4.10 auf S.60 dargestellt. Es können keine signifikanten Abhängigkeiten zwischen dem gleichzeitigen Auftreten einer Endometrose und einer Endometritis oder Angiosklerose nachgewiesen werden. Lediglich die Endometrose-Prävalenz bei Tieren mit Lymphfollikeln im Endometrium ist im Vergleich zu Tieren ohne Lymphfollikel signifikant höher.

Eine detaillierte Übersicht aller Befundkombinationen findet sich in Tab.9.1.2 im Anhang S.A-2 bis A-6.



**Abb.4.8: Endometritis-Prävalenz in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Auftreten anderer endometrialer Alterationen (H.E.-Färbung)**

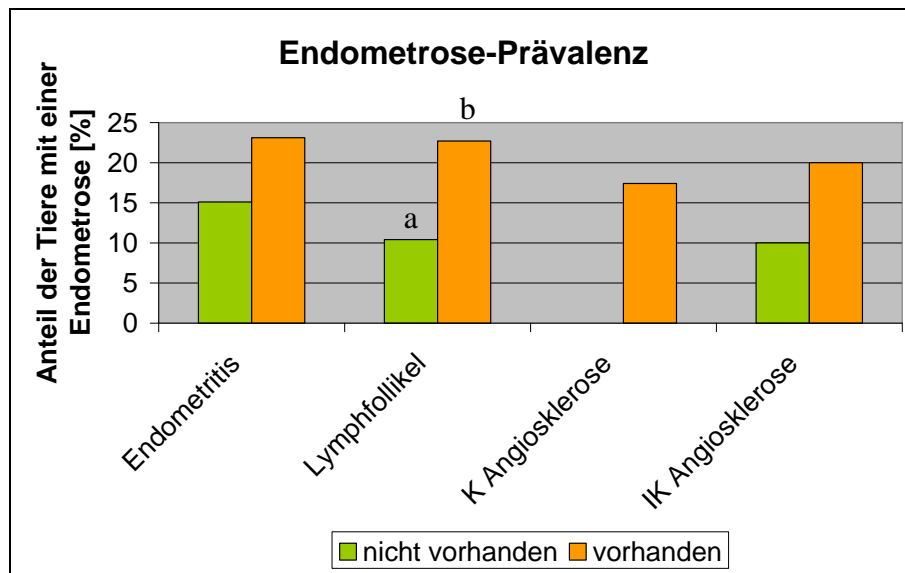
IK = interkarunkulär; K = karunkulär



**Abb.4.9: Prävalenz von Lymphfollikeln in Abhängigkeit vom Grad der Endometritis**

(a/b:  $p < 0,05$ )

ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig



**Abb.4.10: Auftreten einer Endometrose in Abhängigkeit von anderen endometrialen Befunden (H.E.-Färbung) (a/b:  $p < 0,05$ )**

IK = interkarunkuläre; K = karunkuläre

#### 4.2.3 Einflüsse von Parität und endometrialen Befunden auf die Fertilität

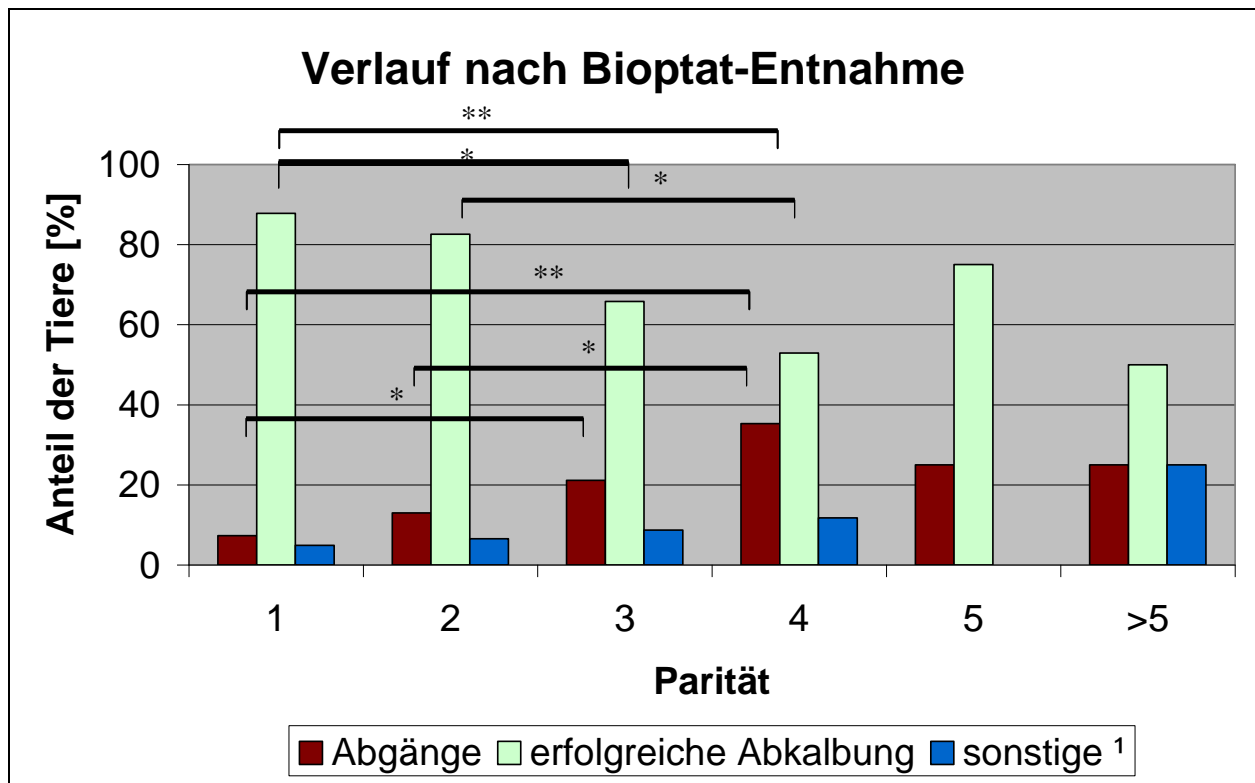
Insgesamt 121 von 165 bioptierten Tieren (73,3 %) werden besamt und kalben ab. Bei 27 (16,4 %) besamten Kühen kommt es nicht zur Abkalbung, allerdings verläuft in drei Fällen die durchgeführte Trächtigkeitsuntersuchung mit positivem Ergebnis. Insgesamt 14 Kühe werden nicht besamt. Bei drei Tieren stehen keine Angaben über Trächtigkeit und Abkalbung zur Verfügung. Die mittlere Rastzeit aller Tiere liegt bei 88 Tagen, die mittlere Günstzeit bei 132 Tagen. Der Besamungsaufwand (BA) beträgt 2,0. Der Erstbesamungserfolg liegt insgesamt bei 43 %. Die Definitionen und Richtwerte zu den verwendeten Fruchtbarkeitskennzahlen sind in Tab.4.1 auf S.61 zu finden.

Eine Übersicht der Abkalbungen und Abgänge in Abhängigkeit von der Parität ist in Abb.4.11 auf S.62 dargestellt. Tendenziell kann mit steigender Parität ein Rückgang des Abkalbungserfolges und gleichzeitig eine steigende Abgangsrate festgestellt werden. Bezüglich Erstbesamungserfolg (EBE), Rastzeit (RZ) und Günstzeit (GZ) liegt keine Korrelation mit der Parität vor.

Der Nachweis einer Endometritis, Endometrose, Angiosklerose oder von Lymphfollikeln hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Fruchtbarkeitskennzahlen (EBE, RZ, GZ, BA, Gesamtträchtigkeitsrate).

**Tab.4.1:** Fruchtbarkeitskennzahlen modifiziert nach DE KRUIF et al. (2007)

<b>Fruchtbarkeitskennzahl</b>	<b>Definition</b>	<b>Richtwert</b>
<b>Rastzeit (RZ)</b>	Intervall von der Abkalbung bis zur Erstbesamung; abhängig von der Milchleistung	$\leq 85\text{d}$
<b>Güstzeit (GZ)</b>	Intervall zwischen Kalbung und erstem Trächtigkeitstag	$\leq 105\text{d}$
<b>Erstbesamungserfolg (EBE)</b>	Anzahl tragender Tiere nach der Erstbesamung / Anzahl an Erstbesamungen	$\geq 50 \%$
<b>Gesamtträchtigkeitsrate</b>	Anzahl tragender Tiere / Anzahl besamter Tiere	$\geq 90 \%$
<b>Besamungsaufwand (BA)</b>	Anzahl der Besamungen aller tragenden Tieren / Anzahl tragender Tiere	$\leq 1,7$



**Abb.4.11: Anteil der Tiere mit erfolgreicher Abkalbung und Abgänge in Abhängigkeit von der Anzahl der Abkalbungen (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01)**

<sup>1</sup> keine Abkalbung verzeichnet, kein Abgang verzeichnet

### 4.3 Diagnostik vaskulärer Alterationen mittels Pikrosiriusrot-Färbung

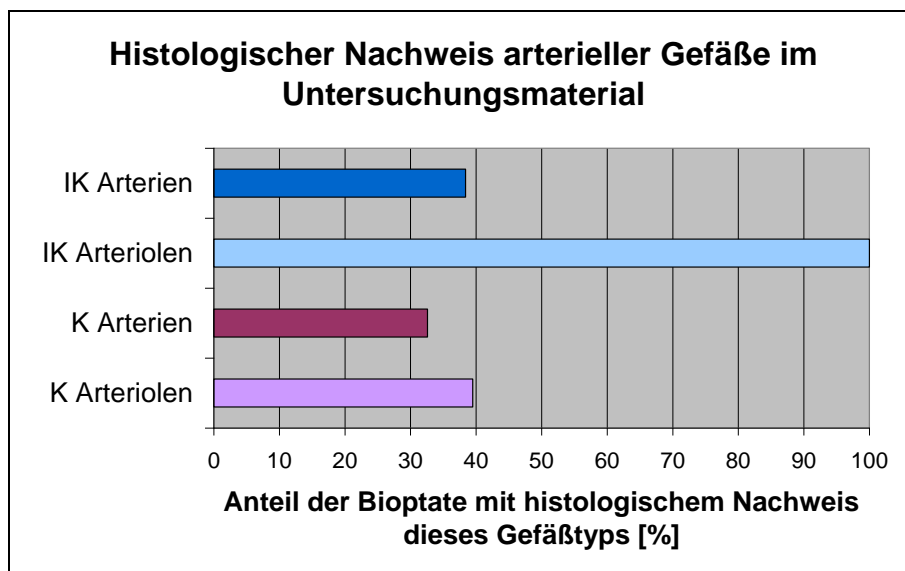
Zur detaillierten Gefäßdiagnostik stehen 86 Biopstate von 43 Kühen mit einer bis sieben Abkalbungen zur Verfügung. Die Einteilung der Gefäßtypen sowie die Beurteilung der Veränderungen erfolgt anhand einer H.E.- und einer Pikrosiriusrot-Färbung.

#### 4.3.1 Nachweis arterieller Gefäße in der Biopsie

Innerhalb einer Biopsie liegen nicht immer alle Gefäßtypen (Arterien, Arteriolen, Venen, Venulen) vor. Während in allen untersuchten Biopstaten interkarunkuläre Arteriolen nachweisbar sind, können nur in 61,6 % (53/86) der Fälle Arterien im interkarunkulären Bereich beurteilt werden. Karunkelanteile liegen in 34 Biopstaten (39,5 %) vor. Darin sind immer karunkuläre

Arteriolen vorhanden. Nur 28 Proben (32,6 %) enthalten karunkuläre Arterien. Eine Übersicht findet sich in Abb.4.12.

Der Nachweis von Arterien im Biopat ist, in Abhängigkeit von der Parität, sehr variabel. Karunkuläre Arterien sind tendentiell häufiger bei Tieren mit mehreren Abkalbungen im Biopat enthalten als bei Tieren, die lediglich eine oder zwei Abkalbungen aufweisen. Diese Verhältnisse sind bei den karunkulären Arteriolen ähnlich, jedoch nicht so deutlich ausgeprägt (Abb.9.3.3 im Anhang S.A-21).



**Abb.4.12: Histologischer Nachweis von arteriellen Gefäßen innerhalb des Probenmaterials**

IK = interkarunkulär; K = karunkulär

#### 4.3.2 Morphologische Veränderungen im Rahmen der Angiosklerose

##### Unveränderte Gefäße

Bei unveränderten Arterien ist eine feine, gleichmäßige, teils undulierende MEI unterhalb des flachen, einschichtigen Endothels erkennbar. In der Media liegen gleichmäßig angeordnete spindelförmige Mediamyozyten in konzentrischen Schichten, die von einem feinen regelmäßigen Netz aus kollagenen Fasern umgeben sind. Die Adventitia enthält überwiegend feine kollagene Fasern in lamellärer, teils ineinander verwobener Anordnung, in der einzelne feine elastische Fasern als undeutliche MEE erkennbar sind (Abb.9.2.4 im Anhang S.A-16). Unveränderte Arteriolen, Venen und Venulen enthalten keine MEI. Die Ausbildung eines feinen kollagenen

Maschenwerkes in der Media nimmt mit der Größe der Gefäße ab, so dass in kleinen Gefäßen nur noch einzelne feine kollagene Fasern in der Media vorliegen. Auch die Breite der Adventitia nimmt mit dem Gefäßkaliber ab und ist bei venösen Gefäßen deutlich schwächer ausgebildet als bei Arterien und Arteriolen.

Unveränderte Arterien, Arteriolen und Venen können noch bei einzelnen Kühen mit maximal drei Abkalbungen nachgewiesen werden. Lediglich die Venulen liegen bei Tieren mit bis zu acht Geburten zum Teil noch unverändert vor.

### **Intima**

Im untersuchten Material liegen Alterationen der Intima in den meisten Fällen als Elastosen oder Elastofibrosen vor. Diese stellen sich meist als Verdickung der elastischen Fasern der MEI (Arterien) bzw. als Zubildung von elastischen Fasern im subintimalen Spalt (Arteriolen, Venen, Venulen) dar (Abb.9.2.6 im Anhang S.A-17). Vereinzelt ist arealweise eine doppelte Lamelle der MEI zu beobachten (Abb.9.2.5 im Anhang S. A-16).

### **Media**

Innerhalb der Media stellen sich Fibrosen entweder als multifokale bis diffuse Verdickungen des wabenartig um die Myozyten angeordneten Netzes kollagener Fasern dar (Abb.9.2.5 im Anhang S.A-16) oder aber das Kollagen bildet konzentrisch angeordnete Ringe aus fibrillärem oder amorphem Material. Diese ringförmige Anordnung ist meist in Verbindung mit elastischen Fasern als Elastofibrose bzw. Fibroelastose zu finden, die sich in ähnlicher Anordnung entweder durch einzelne Anschnitte oder auch über die gesamte Dicke der Media erstrecken können. Zwischen den Ringen aus kollagenen und/oder elastischen Fasern finden sich meist zahlreiche Mediamyozyten (Abb.9.2.6 im Anhang S.A-17).

### **Adventitia**

Faserzubildungen innerhalb der Adventitia bestehen überwiegend aus feinen bis groben elastischen und/oder kollagenen Fasern, die in konzentrischen, teils miteinander verwobenen Schichten die Gefäßwand gegen das umliegende Bindegewebe abgrenzen (Abb.9.2.7 im Anhang S.A-17).



**Veränderungen der gesamten Gefäßwand**

Vereinzelte liegen Faserzubildungen in allen Anteilen der Gefäßwand so reichlich vor, dass eine Abgrenzung der einzelnen Schichten nicht mehr möglich ist. Die Veränderungen werden daher als Panelastose/-elastofibrose/-fibroelastose/-fibrose bezeichnet (Abb.9.2.8 im Anhang S.A-17). Diese Befunde treten zum Teil nur arealweise auf, besonders in kleinen Arteriolen, während die Gefäße in anderen Lokalisationen des Biopates weitaus weniger geschädigt sind.

**Verteilung der Befunde**

Die Veränderungen der Gefäße sind innerhalb eines Biopates oft sehr variabel ausgeprägt. Das betrifft sowohl den Grad der Alterationen als auch die Verteilung und Art der zugebildeten Fasern innerhalb der einzelnen Gefäßschichten. Die Gesamtdiagnose für einen Gefäßtyp gibt daher immer die überwiegend im Biopat vorliegende Schädigung an.

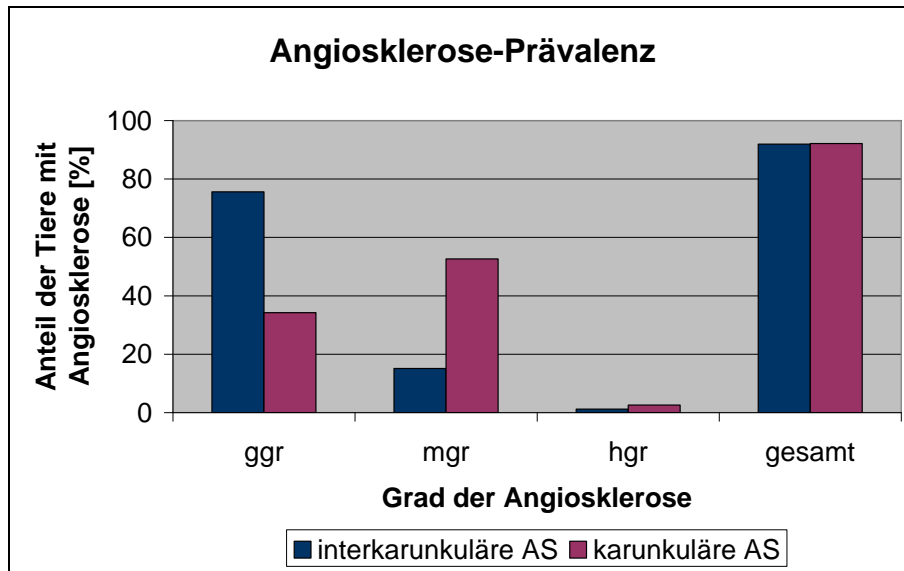
**Sonstige Befunde**

Entzündliche Veränderungen der Gefäße (Perivaskulitis, Vaskulitis) sind nur sehr vereinzelt in geringgradiger Ausprägung und immer nur herdförmig im Gewebe vorhanden. Dabei handelt es sich ausschließlich um geringgradige perivaskuläre Infiltrate bestehend aus Lymphozyten und wenigen Plasmazellen. Da nie die Mehrzahl der Gefäße betroffen ist, wird auf diese Art der Alteration im Weiteren nicht eingegangen.

Sehr vereinzelt sind innerhalb des untersuchten Materials thrombosierte Gefäße nachweisbar (Abb.9.2.9a im Anhang S.A-18). In einem Fall liegen in der entzündlich infiltrierten Gefäßwand zahlreiche Verkalkungen vor (Abb.9.2.9b im Anhang S. A-18).

**4.3.3 Prävalenz der Angiosklerose**

Insgesamt zeigen 91,9 % der Biopate Veränderungen der interkarunkulären Gefäße. Bei 38 Proben (44,2 %) liegen Karunkelanteile vor. Innerhalb dieser Bereiche sind in 92,1 % der Fälle degenerativ veränderte Gefäße nachweisbar. Eine Übersicht hinsichtlich des Grades der Angiosklerose im interkarunkulären und karunkulären Bereich findet sich in Abb.4.13 auf S.66. Dabei sind innerhalb der Karunkel signifikant höhergradige Veränderungen als im interkarunkulären Bereich nachweisbar.



**Abb.4.13: Anteil der Tiere mit einer Angiosklerose (AS) im interkarunkulären und karunkulären Bereich (Pikrosiriusrot-Färbung)**

ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig

#### **Interkarunkuläre Gefäße (Tab.9.1.3 im Anhang S.A-7 bis A-10)**

Innerhalb der Biopate mit interkarunkulären Arterien liegen diese in 6 % der Fälle unverändert vor. Bei 60,1 % der Tiere zeigen sich insgesamt nur geringgradige Veränderungen, 30,3 % der Gefäße sind mittelgradig, 6,0 % hochgradig geschädigt.

Insgesamt zeigen 66,3 % der interkarunkulären Arteriolen geringgradige Veränderungen, bei 17,4 % der Gefäße können mittelgradige, bei 1,2 % der Arteriolen hochgradige Faserzubildungen in mindestens einer Schicht der Gefäßwand nachgewiesen werden. Nur 15,1 % der untersuchten Biopate enthalten unveränderte Arteriolen.

Insgesamt zeigen die interkarunkulären Venen in 50,0 % (22/44) der Fälle lediglich geringgradige Faserzubildungen, in 15,9 % sind die Veränderungen mittelgradig. Die übrigen 34,1 % der Venen erweisen sich als unverändert.

Bei 16,3 % der interkarunkulären Venulen können geringgradige, bei 1,2 % mittelgradige Faserzubildungen nachgewiesen werden. Insgesamt 82,6 % der Gefäße zeigen sich vollständig unverändert.

Im interkarunkulären Bereich weisen 8,1 % der untersuchten Tiere keinerlei Alterationen der Gefäße auf. Bei 75,6 % der Tiere können im Mittel geringgradig veränderte Gefäßwände gefunden werden, 15,1 % der Proben enthalten durchschnittlich mittelgradige Faserzubildungen,

1,2 % hochgradige Veränderungen. Betrachtet man lediglich die arteriellen Gefäße (Arterien, Arteriolen), so sind diese in 8,1 % der Proben ohne besonderen Befund, bei 65,1 % im Mittel gering-, bei 24,4 % mittel- und bei 2,4 % hochgradig verändert.

#### **Karunkuläre Gefäße (Tab.9.1.4 im Anhang S. A-11 bis A-14)**

Die Arterien innerhalb der Karunkel sind zu 7,1 % unverändert. Geringgradige Faserzubildungen treten bei 39,3 % der Gefäße auf, mittelgradige Alterationen liegen bei 46,4 %, hochgradige bei 7,1 % der Arterien vor.

Insgesamt sind 5,7 % der Arteriolen vollkommen unverändert. Bei 22,9 % liegen lediglich geringgradige Faserzubildungen vor. Bei 42,9 % der Gefäße sind die Veränderungen mittel-, bei 28,6 % hochgradig ausgeprägt.

Die karunkulären Venen sind zu 9,1 % unverändert. Bei 59,1 % der Gefäße sind insgesamt nur geringgradige Veränderungen nachweisbar, 27,3 % zeigen mittelgradige, 4,5 % hochgradige Faserzubildungen in mindestens einer Schicht der Gefäßwand.

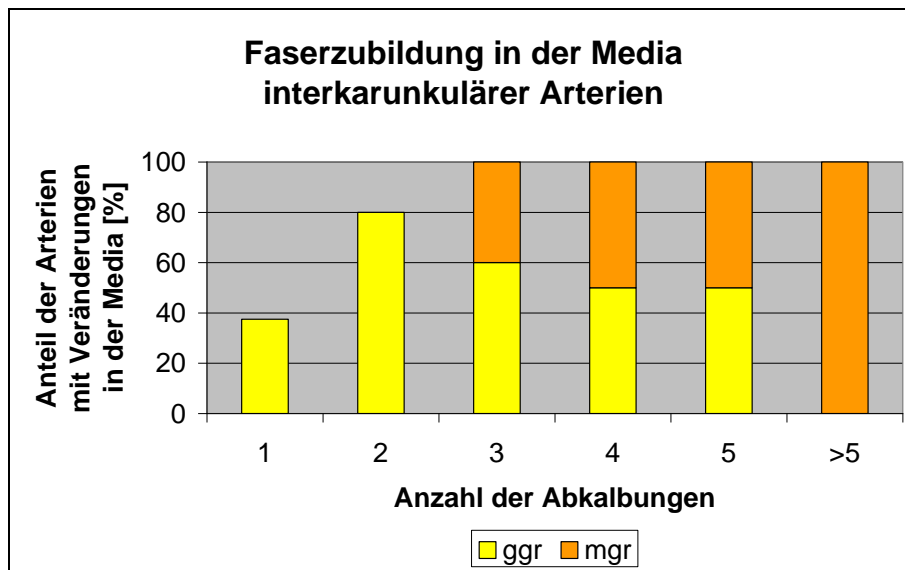
Bei 32,4 % der Venulen können geringgradige, bei 17,6 % mittel- und bei 2,9 % hochgradige Faserzubildungen festgestellt werden. Insgesamt erweisen sich 47,1 % der Gefäße als unverändert.

Die karunkulären Gefäße stellen sich bei 10,4 % der Proben, in denen Karunkelanteile vorhanden waren, unverändert dar. Im Durchschnitt sind die Gefäße bei 34,2 % der Proben geringgradig, bei 52,6 % mittelgradig und bei 2,6 % hochgradig verändert. Die Arterien und Arteriolen allein sind in 8,1 % der Fälle, in denen arterielle Gefäße der Karunkel auftreten, unverändert. Bei 34,2 % dieser Proben zeigen sich im Durchschnitt geringgradige Veränderungen, bei 52,6 % mittel- und bei 2,6 % durchschnittlich hochgradige Faserzubildungen in der Gefäßwand.

#### **4.3.4 Korrelationen zwischen Parität und Angiosklerose**

Eine Zunahme des Grades der Gefäßveränderungen korreliert bei den meisten Gefäßtypen mit einer höheren Parität. So liegt beispielsweise bei Biopaten mit geringgradig geschädigten interkarunkulären Arteriolen der Median der Abkalbungen bei drei, während Tiere mit mittelgradig alterierten Gefäßen im Mittel vier Abkalbungen aufweisen, solche mit hochgradiger

Angiosklerose sogar fünf. Signifikante Abhängigkeiten bestehen insbesondere für die arteriellen Gefäße im karunkulären und interkarunkulären Bereich, sowie bei den interkarunkulären Venulen. Eine Übersicht findet sich in Abb.9.3.4 a-d und 9.3.5 a-d im Anhang S. A-22 und A-23. Betrachtet man weiterhin die einzelnen Schichten der unterschiedlichen Gefäßtypen, so lassen sich hier verschiedene Abhängigkeiten erkennen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Parität und dem Grad der Faserzubildung ist lediglich für die Tunica media der interkarunkulären und karunkulären Arterien, der interkarunkulären Arteriolen, sowie für die Tunica adventitia interkarunkulärer und karunkulärer Arteriolen nachweisbar. Beispielhaft sind diese Verhältnisse für die Media interkarunkulärer Arterien in Abb.4.14 dargestellt. Für die anderen Gefäßschichten der arteriellen Gefäße ist zwar zum Teil eine ähnliche Tendenz zu erkennen, diese ist jedoch nicht statistisch signifikant.



**Abb.4.14: Grad der Media-Veränderungen (Pikrosiriusrot-Färbung) interkarunkulärer Arterien in Abhängigkeit von der Parität**

ggr = geringgradige Faserzubildung; mgr = mittelgradige Faserzubildungen

Für die Art der Faserzubildungen in den einzelnen Gefäßschichten können keine Zusammenhänge mit der Parität nachgewiesen werden. Innerhalb der arteriellen Gefäße liegen in 76,9 – 100 % der Fälle Elastosen oder Elastofibrosen vor. Fibroelastosen und Fibrosen können vereinzelt in der Media (maximal 4,3 % der Fälle) oder der Adventitia (z.B. 15,4 % Fibroelastosen in interkarunkulären Arterien) arterieller Gefäße diagnostiziert werden.

#### **4.3.5 Vergleich der Gefäßdiagnostik mittels H.E.- und Pikrosiriusrot-Färbung**

Anhand der H.E.-Färbung kann lediglich eine graduelle Einteilung der Angiosklerose in gering-, mittel- und hochgradige Veränderungen erfolgen, während mittels der Pikrosiriusrot-Färbung eine Unterscheidung und Quantifizierung von kollagenen und elastischen Fasern möglich ist und auch geringgradige Veränderungen der Gefäße erkannt werden können. Der Vergleich beider Färbemethoden soll Aufschluss darüber geben, welche Veränderungen anhand der H.E.-Färbung erfassbar sind und welche Alterationen nur mittels der Spezialfärbung diagnostizierbar sind.

##### **Interkarunkuläre Gefäße**

In Biopaten, bei denen die Gefäße mittels H.E.-Färbung unverändert erscheinen, können in 12,5 % der Fälle unveränderte Arterien in der Pikrosiriusrotfärbung nachgewiesen werden. Der Großteil der Arterien (62,5 %) weist geringgradige, ein Viertel mittelgradige Faserzubildungen auf. Die Arteriolen weisen in den Biopaten, in denen anhand der H.E.-Färbung keine Gefäßveränderungen diagnostiziert werden, in 20,4 % der Fälle keine Faserzubildungen in der Pikrosiriusrot-Färbung auf. Weiterhin zeigen 71,4 % der Gefäße geringgradige, 8,2 % mittelgradige Veränderungen.

Bei Tieren, die bereits in der H.E.-Färbung ein Angioskrose aufweisen, sind die Arterien (falls im Biopat enthalten) in der Pikrosiriusrot-Färbung immer alteriert. Bei 55,6 % zeigen sich geringgradige Veränderungen, 33,3 % enthalten mittelgradige, 11,1 % hochgradige Faserzubildungen. Unveränderte Arteriolen liegen in 8,1 % der Fälle vor, während 59,5 % der Tiere geringgradige, 29,7 % mittelgradige und 2,7 % hochgradige Schädigungen aufweisen.

##### **Karunkuläre Gefäße**

Bei Biopaten, deren Gefäße mittels H.E.-Färbung als unverändert beurteilt werden, können innerhalb der Arterien mithilfe der Pikrosiriusrot-Färbung bei allen Proben geringgradige Faserzubildungen diagnostiziert werden. Die Arteriolen zeigen in der Spezialfärbung zu 50 % geringgradige und zu jeweils 25 % mittel- bzw. hochgradige Veränderungen.

Die karunkulären Gefäße, die bereits in der H.E.-Färbung als verändert beurteilt werden, weisen die Arterien zu 40 % geringgradige, zu 48 % mittelgradige und zu 8 % hochgradige Faserzubildungen in der Pikrosiriusrot-Färbung auf. In 4,3 % der Proben zeigen sich die Arterien unverändert. Arteriolen in Biopaten mit diagnostizierter Angiosklerose in der H.E.-Färbung sind

in der Pikrosiriusrot-Färbung in 6,7 % der Fälle unverändert. Geringgradige Faserzubildungen können bei 20 % der Arteriolen nachgewiesen werden, mittelgradige bei 46,7 % und hochgradige bei 26,5 %.

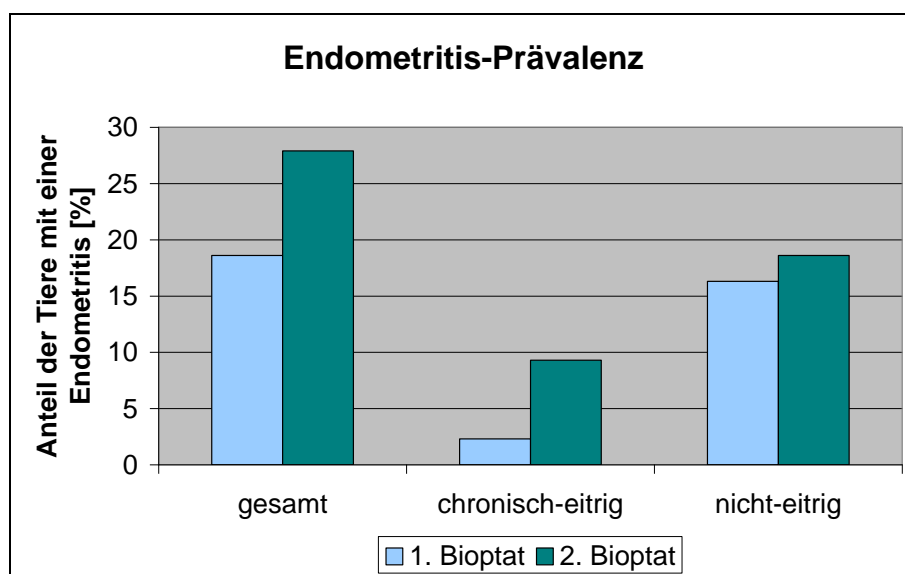
## 4.4 Verlaufsuntersuchung (Gruppe C)

### 4.4.1 Endometritis

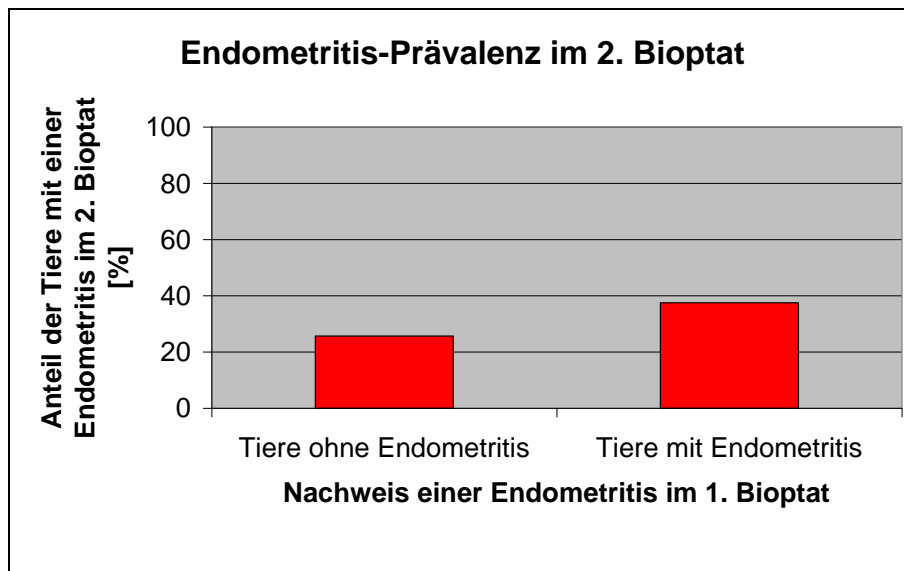
Zum Zeitpunkt der ersten Biopsie (2006/2007) weisen insgesamt acht Tiere (18,6 %) eine Endometritis auf, die in sieben Fällen gering- (6/7) bzw. mittelgradig (1/7) nicht-eitrig und nur in einem Fall chronisch-eitrig ist. Im zweiten Bioptat kann bei zwölf Tieren (27,9 %) eine Endometritis diagnostiziert werden. In acht Fällen ist diese nicht-eitrig, wobei drei Tiere geringgradige Entzündungen aufweisen, vier Tiere eine mittelgradige und eine Kuh eine hochgradige Endometritis zeigen. In vier Bioptaten liegt eine gering- (3/4) bzw. mittelgradige (1/4) chronisch-eitriges Endometritis vor (Abb.4.15).

So kann besonders ein Anstieg der Prävalenz von chronisch-eitrigen Entzündungen im Zweitbioptat nachgewiesen werden, während der Anteil der Tiere mit einer nicht-eitrigen Endometritis in beiden Gruppen relativ unverändert bleibt.

Es liegen keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Nachweis einer Endometritis in Erst- und Zweitbioptat vor (Abb.4.16 auf S.72).



**Abb.4.15: Endometritis-Prävalenz und Entzündungscharakter in Erst- und Zweitbioptat**



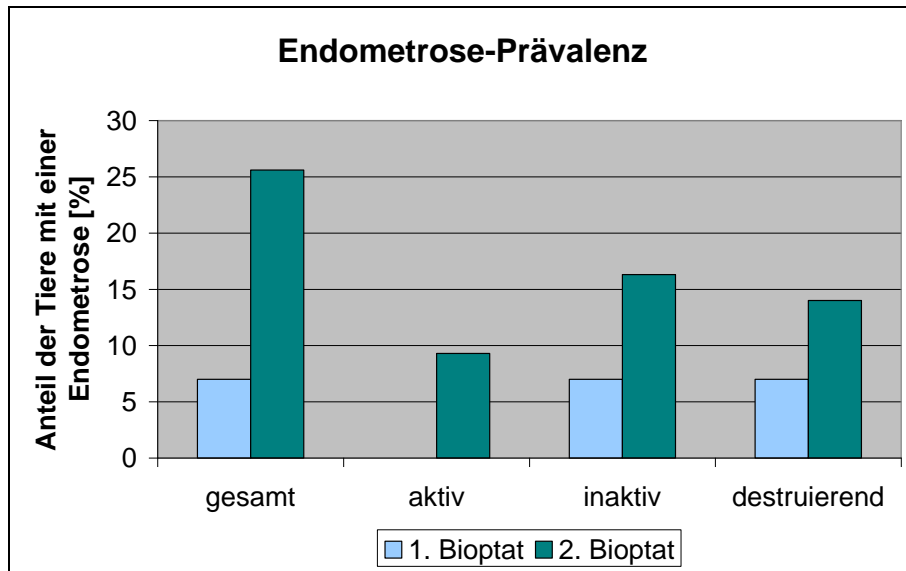
**Abb.4.16: Endometritis-Prävalenz im Zweitbiopat in Abhängigkeit vom Auftreten einer Endometritis im Erstbiopat**

#### 4.4.2 Endometrose

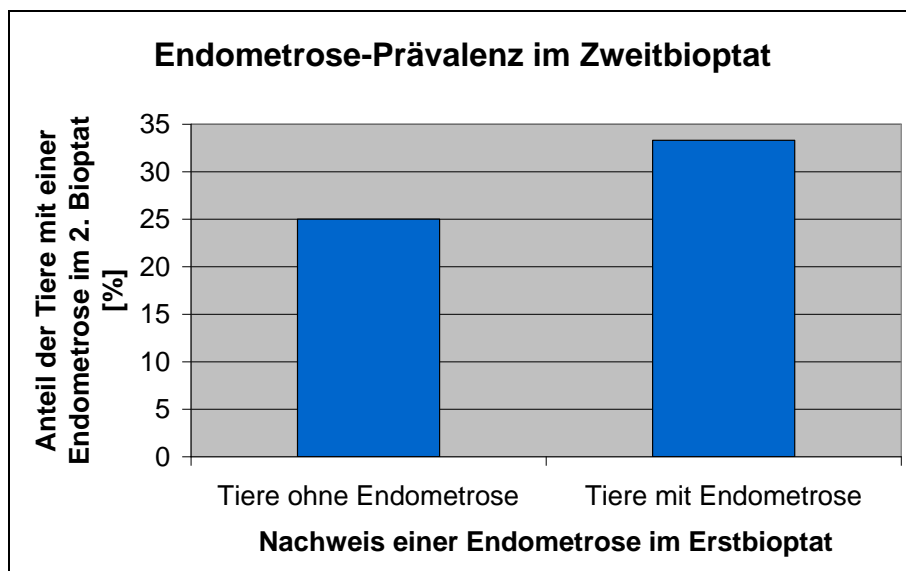
Während bei der Erstbiopsie drei Tiere (7,0 %) eine Endometrose aufweisen (gering- (1/3) und mittelgradig (2/3) inaktiv destruierend), kann in elf Zweitbiopaten (25,6 %) eine periglanduläre Fibrose diagnostiziert werden. In drei Fällen liegt eine mittelgradige Endometrose vor (aktiv (2/3) bzw. inaktiv (1/3) destruierend), bei acht Tieren sind die Veränderungen nur geringgradig ausgeprägt. Davon zeigen drei Endometriumproben eine inaktive destruierende, drei eine inaktive nicht-destruierende und zwei eine aktive nicht-destruierende Endometrose (Abb.4.17 auf S.73).

Insgesamt weisen zwei Tiere, bei denen im ersten Biopat eine gering- bzw. mittelgradige Endometrose vorliegt, im zweiten Biopat keine periglanduläre Fibrose innerhalb der untersuchten Probe auf. Kühe, bei denen im Erstbiopat keine Endometrose diagnostiziert wird, zeigen in 25,7 % der Fälle eine periglanduläre Fibrose in der zweiten Probe (Abb.4.18 auf S.73). Es bestehen keine Korrelationen zwischen dem Auftreten einer Endometritis oder Angiosklerose im Erstbiopat und dem Nachweis einer Endometrose im Zweitbiopat. Bei Tieren, die zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme Lymphfollikel im Endometrium aufweisen, liegt die Endometrose-Prävalenz im Zweitbiopat signifikant höher als bei Kühen ohne Lymphfollikel in der ersten Probe (Abb.4.19 auf S.74).

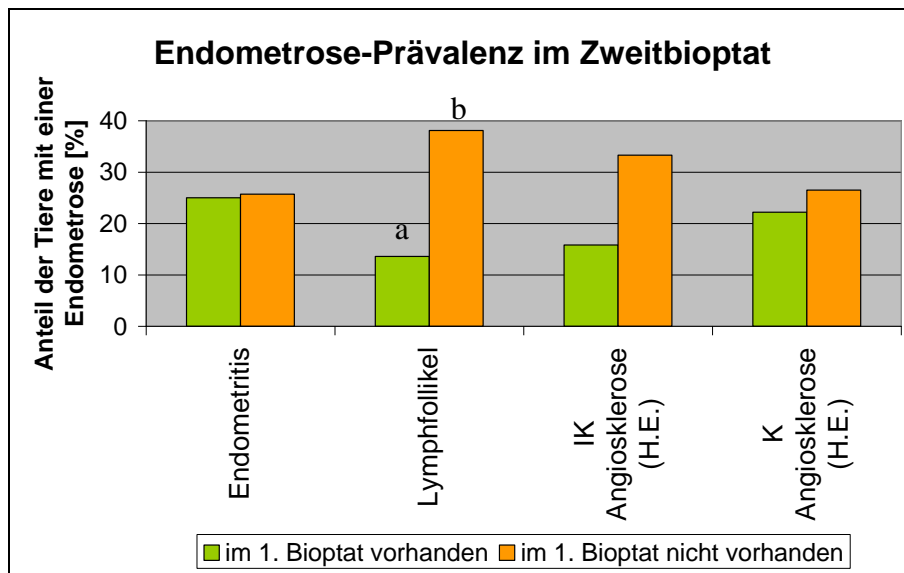




**Abb.4.17: Endometrose-Prävalenz in Erst- und Zweitbioptat**



**Abb.4.18: Endometrose-Prävalenz im Zweitbioptat in Abhängigkeit vom Auftreten einer Endometrose im Erstbioptat**



**Abb.4.19: Korrelation zwischen Veränderungen im Erstbiopat und dem Auftreten einer Endometrose im Zweitbiopat (a/b:  $p < 0,05$ )**

IK = interkarunkulär; K = karunkulär; H.E. = Hämalaun-Eosin-Färbung

#### 4.4.3 Angiosklerose

##### 4.4.3.1 Angiosklerose-Prävalenzen durch Beurteilung mittels H.E.-Färbung

Die Angiosklerose-Prävalenz in Erst- und Zweitbiopat ist in Abb.9.3.6 im Anhang S.A-24 dargestellt. Die Prävalenz-Unterschiede zwischen beiden Biopaten sind nicht statistisch signifikant. Eine graduelle Einteilung findet sich in Abb. 9.3.7 und 9.3.8 im Anhang S.A-24 und A-25.

##### 4.4.3.2 Angiosklerose-Prävalenzen durch Beurteilung mittels Pikrosiriusrot-Färbung

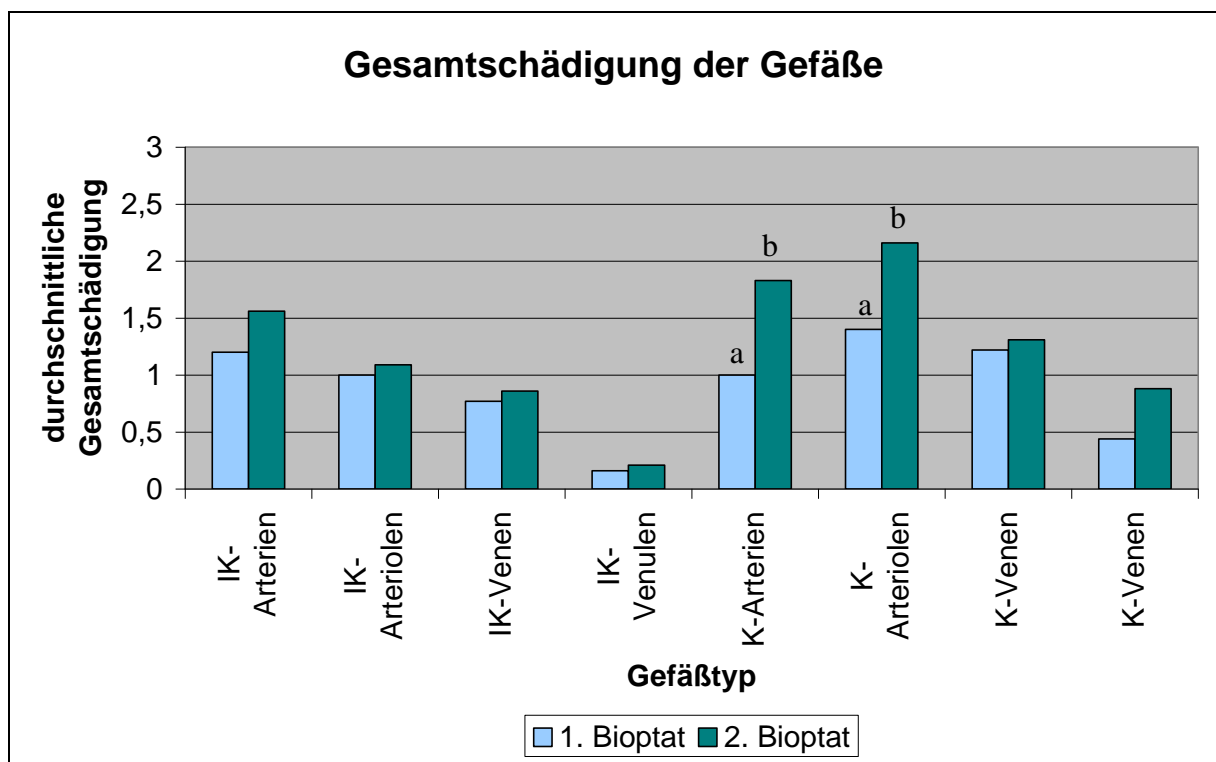
Eine Übersicht der Angiosklerose-Prävalenzen, die anhand der Pikrosiriusrot-Färbung in beiden Biopaten ermittelt wird, ist in Abb.9.3.9 im Anhang S.A-25 zu finden. Zwischen Erst- und Zweitbiopat liegen keine signifikanten Prävalenz-Unterschiede vor. Betrachtet man die Prävalenz der Angiosklerose für die einzelnen Gefäßtypen, so ist lediglich für die karunkulären

Arterien eine statistisch signifikante Zunahme im Zweitbiopat nachweisbar (Abb.9.3.10 im Anhang S.A-26).

Eine Zunahme der Prävalenz von Faserzubildungen im zweiten Biopat ist besonders in der Media der arteriellen Gefäße nachweisbar. Innerhalb der Arterien steigt auch die Prävalenz von Intima-Veränderungen, während der Anteil der Tiere mit Faserzubildungen in der Adventitia relativ unverändert bleibt. Für die venösen Gefäße ergeben sich relativ ähnliche Prävalenzen in beiden Biopaten. Eine detaillierte Übersicht über den Anteil veränderter Gefäßwandschichten in Erst- und Zweitbiopat ist in Abb.9.3.11 a-d und 9.3.12 a-d im Anhang S.A-26 und A-27 dargestellt.

Vergleicht man die Mittelwerte der Gesamtschädigungen (= Maximum der Veränderung der einzelnen Schichten, siehe Definition S.50) der verschiedenen Gefäßtypen innerhalb von Erst- und Zweitbiopat, ergeben sich die in Abb.4.20 dargestellten Verhältnisse.

Auch wenn der Anteil der veränderten Gefäßschichten, je nach Gefäßtyp, zwischen erstem und zweitem Biopat recht variabel ausfällt, ist insgesamt für alle Gefäße eine Zunahme des Grades der Gefäßschädigung zu verzeichnen.



**Abb.4.20: Mittelwert der Gesamtschädigung der verschiedenen Gefäßtypen in Erst- und Zweitbiopat (Pikrosiriusrot-Färbung) (a/b:  $p < 0,05$ )**

1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig; IK = interkarunkulär; K = karunkulär

#### **4.4.3.3 Beurteilung des Charakters der Faserzubildungen mittels Pikrosiriusrot-Färbung**

Eine detaillierte Übersicht der Diagnosen für die einzelnen Gefäßtypen und –wandschichten ist in Abb.9.3.13 a-d und 9.3.14 a-d im Anhang S.A-28 und A-29 dargestellt. Bezüglich der Art der zugebildeten Fasern liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Zweitbioptat vor. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten treten in allen Gefäßen überwiegend Elastosen und Elastofibrosen auf.

#### **4.4.3.4 Vergleichende Betrachtung der Befunde in Erst- und Zweitbioptat desselben Tieres**

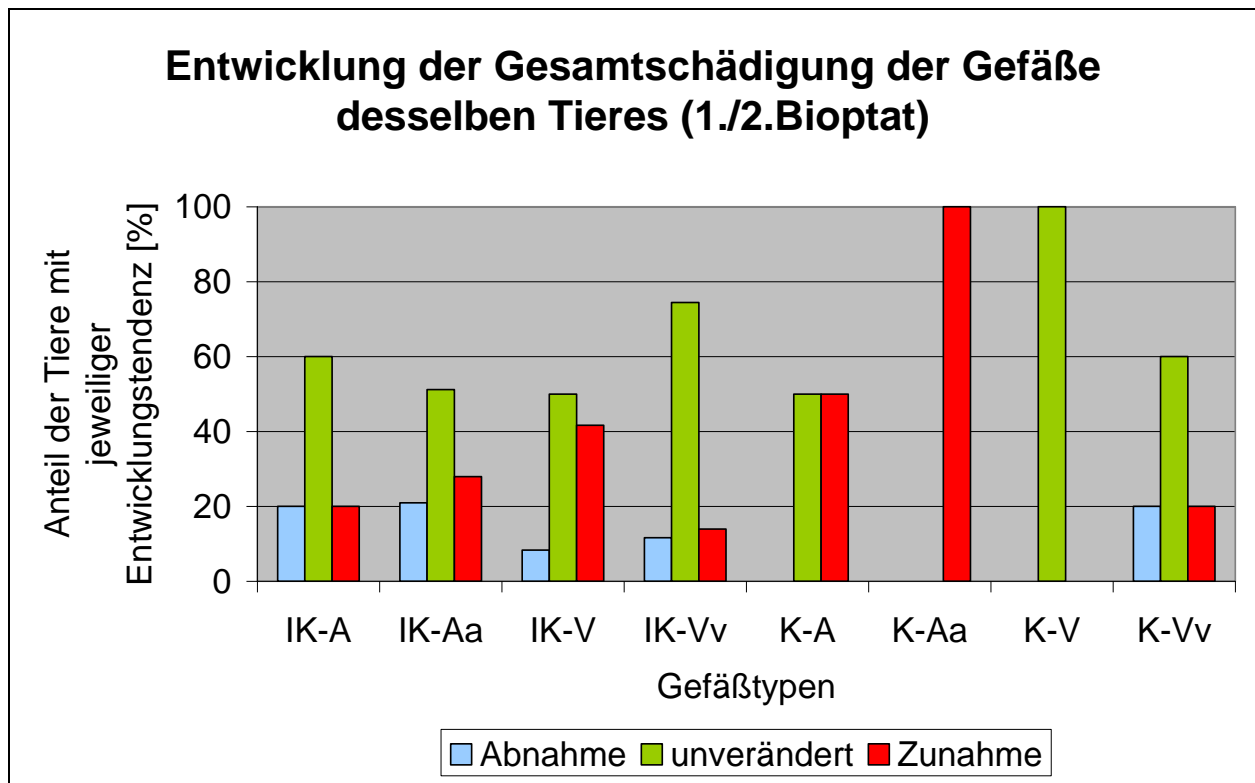
Während sich die bisherigen Angaben immer auf eine Betrachtung der gesamten Gruppe (1. Bioptat / 2. Bioptat) beziehen, soll im Folgenden auf die Entwicklung der Gefäßveränderungen zwischen Erst- und Zweitbioptates desselben Tieres eingegangen werden. Dabei ist zu beachten, dass insbesondere große Gefäße (Arterien, Venen) nicht in allen Bioptaten beurteilbar sind und nur in zehn Erst- und 24 Zweitbioptaten Karunkelanteile vorliegen. Ein Vergleich ist demnach nur möglich, wenn der betroffene Gefäßtyp in beiden Proben beurteilbar ist.

#### **Gesamtschädigung**

Insgesamt ist ein Vergleich der interkarunkulären Arteriolen und Venulen bei allen 43 Tieren möglich. Die übrigen Gefäßtypen können nur bei maximal 6 Kühen, bzw. die interkarunkulären Venen bei zwölf Tieren, verglichen werden.

Dabei sind in vielen Fällen gleichbleibende Schädigungsgrade in beiden Proben zu beobachten. Abgesehen von den karunkulären Arteriolen und Venen weisen 50-74 % der Gefäße im Zweitbioptat die gleiche Gesamtschädigung wie im Erstbioptat auf. Die häufigsten Zunahmen der Gefäßschädigung liegen in den karunkulären Arteriolen (100 %), Arterien (50 %) und interkarunkulären Venen (41,7 %) vor.

Eine Abnahme der Alterationen ist in ca. 20 % der Fälle in den interkarunkulären Arterien und Arteriolen, sowie in den karunkulären Venulen nachweisbar. Eine Darstellung der Entwicklung der Gesamtschädigung der Gefäße zwischen Erst- und Zweitbioptat findet sich in Abb.4.21 auf S.77.



**Abb. 4.21: Entwicklung der Gesamtschädigung der Gefäße im Zweitbioptat im Vergleich zum Erstbioptat desselben Tieres**

IK = interkarunkuläre; K = karunkuläre; A = Arterien; Aa = Arteriolen; V = Venen; Vv = Venulen

### Gefäßwandschichten

Beurteilt man pro Gefäßtyp die unterschiedlichen Anteile der Gefäßwand (Intima, Media, Adventitia), so lassen sich folgende Entwicklungen feststellen. In den meisten Fällen ist der Grad der Veränderung in der entsprechenden Gefäßwandschicht gleichbleibend. Keinerlei Abweichungen finden sich innerhalb der Karunkel in der Adventitia der Venen und in Intima und Media der Venulen. Große Übereinstimmungen zwischen Erst- und Zweitbioptat können zudem interkarunkulär in der Intima der Venen (92 %) und der Intima und Media der Venulen (98 %) nachgewiesen werden.

Die häufigsten Zunahmen der Faserzubildungen liegen in der Intima und Media der Arterien (interkarunkulär 40 %, karunkulär 50 % Zunahmen), sowie in der Media der Arteriolen (interkarunkulär 40 %, karunkulär 67 % Zunahmen) vor.

Bei den interkarunkulären Venen und Venulen sind die Faserzubildungen vor allem in der Adventitia vorhanden (42 bzw. 14 %).

Eine Abnahme der im ersten Bioptat nachgewiesenen Fasern ist überwiegend in der Intima der arteriellen Gefäße erkennbar (Arterien: interkarunkulär 20 %, karunkulär 25 %; Arteriolen: jeweils 33 %), sowie in der Adventitia der Arterien (interkarunkulär 60 %, karunkulär 25 %).

Die Übersicht der einzelnen Gefäßtypen und –schichten ist in Abb.9.3.15 a-h im Anhang S.A-30 und A-31 dargestellt.

#### **Charakter der Faserzubildungen**

Die im Vergleich zum ersten Bioptat zugebildeten Fasern sind in 78,8 % der Fälle elastische Fasern. Diese Zunahmen sind insgesamt in allen Gefäßschichten, besonders jedoch in Intima und Media der arteriellen Gefäße vorhanden. Eine Vermehrung der kollagenen Fasern kann besonders im Bereich der Adventitia von interkarunkulären Arterien, Arteriolen und Venen sowie in einem Fall in einer karunkulären Vene nachgewiesen werden.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll

- die Prävalenz endometrialer Veränderungen bei klinisch gesunden Milchkühen anhand der Endometriumbiopsie erhoben,
- die alters- bzw. paritätsabhängigen Einflüsse auf die Entstehung endometrialer Alterationen beurteilt,
- die Entwicklung endometrialer Erkrankungen nach einer zusätzlichen Trächtigkeit charakterisiert,
- die Korrelationen zwischen dem Auftreten verschiedener endometrialer Erkrankungen, sowohl innerhalb eines Biopates als auch im Verlauf nach einer weiteren Trächtigkeit, untersucht sowie
- die trächtigkeitsassoziierten Gefäßveränderungen im Endometrium detailliert morphologisch beschrieben werden.

### 5.2 Kritische Beurteilung des Materials

Anhand des untersuchten Materials ist keine eindeutige Unterscheidung zwischen alters- und abkalbungsassoziierten Veränderungen möglich. Da die Biopate in konventionellen Milchviehbetrieben entnommen wurden, erfolgte die erste Abkalbung der Tiere mit etwa 2 Jahren. Weiterhin folgte immer im Abstand von einem Jahr eine weitere Trächtigkeit. Demnach gelten alle Zusammenhänge, die für die Parität beschrieben sind, in gleicher Weise auch für das Alter der Tiere.

Für die Verlaufsuntersuchung standen Biopate aus zwei aufeinanderfolgenden Laktationen zur Verfügung. Somit lag zwischen beiden Entnahmezeitpunkten immer nur eine Trächtigkeit. Daher ist keine Aussage über Veränderungen möglich, die sich eventuell über mehrere Trächtigkeiten entwickeln.

Weiterhin besteht eine starke Varianz bezüglich der Entnahmezeitpunkte. Während das Erstbiopat zwischen der sechsten und achten Woche p.p. entnommen wurde, erfolgte die zweite Probenentnahme in der dritten bis achtzehnten Woche nach der Abkalbung.

Zudem muss die Vorauswahl der Tiere berücksichtigt werden. Es wurden nur nicht-trächtige Kühe bioptiert, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme anhand von klinischer und rektaler Untersuchung als gesund beurteilt wurden. Bei den Tieren der Gruppe C wurde vor der Biopsie zusätzlich eine vaginale Untersuchung mittels Röhrenspekulum durchgeführt. Da von diesen Kühen ein weiteres Biopat nach der folgenden Trächtigkeit entnommen wurde, handelt es sich zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme grundsätzlich um fertile Tiere.

## **5.3 Endometritis**

### **5.3.1 Endometritis in der Gruppe B (Einzelbiopate)**

#### **5.3.1.1 Endometritis-Prävalenz**

Innerhalb der 165 untersuchten Einzelbiopate ergab sich eine Prävalenz der subklinischen Endometritis von 23,6 %. Der Anteil akut-eitriger Entzündungen lag bei 1,2 %, chronisch-eitrige Endometritiden waren bei 7,3 % der Tiere nachweisbar, nicht-eitrige Formen bei 15,2 % der Kühe.

SIMON u. McNUTT (1957) konnten bei „Repeat-breeder“-Kühen histologisch in 39 von 109 (35,8 %) Uteri (Schlachtmaterial) eine Endometritis diagnostizieren. Allerdings beurteilten sie alle Entzündungen eher als geringgradig und sind der Meinung, dass diese nicht für die Infertilität der Tiere verantwortlich sein können. Auch AHMADI et al. (2005) konnten bei der Untersuchung am Schlachthof bei 46 von 131 Uteri (35 %) eine Endometritis diagnostizieren, wobei zwischen akuter (14/46), subakuter (17/46) und chronischer (15/46) Entzündung unterschieden wird. Geht man davon aus, dass die akuten Prozesse mittels klinisch-gynäkologischer Untersuchung meist erfassbar sind, so liegt der Anteil der subakuten und chronischen Endometritiden bei 24,4 % und stimmt nahezu mit den eigenen Ergebnissen überein.



Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch KHODAKARAM TAFTI u. DARASHIRI (2000). Anhand von Schlachthofmaterial konnte histologisch in 39 % der untersuchten Uteri eine Endometritis diagnostiziert werden. Diese war in 3 % der Fälle akut-eitrig, in 5 % subakut und bei 31 % der Tiere chronisch. Alle histologisch untersuchten Organe wiesen jedoch schon makroskopische Veränderungen auf, was sich in der höheren Endometritis-Prävalenz widerspiegelt.

THEUS et al. (1979) diagnostizierten in 60 % der Uteri von Schlachttieren eine Endometritis. Hier zeigten schon 40 % der Organe makroskopische Hinweise auf eine Entzündung, während 43,3 % als fraglich eingestuft wurden. Bei BRUS (1954) lag der Anteil der Schlachtkühe mit subklinischer Endometritis im Biopat bei 76,9 % (30/39). Allerdings gibt es keine genauen Angaben über die durchgeführten Voruntersuchungen („wurden [...] einer klinischen Prüfung unterzogen“). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der erkrankten Tiere mittels Vaginoskopie erkannt worden wäre. Somit erklären die Vorauswahl der Kühe (Schlachttiere) und die Art der klinischen Untersuchung wahrscheinlich die hohe Prävalenz im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung. Auch sind keine detaillierten Informationen über die histopathologischen Kriterien für die Diagnosestellung vorhanden.

Bei 54 Kühen, die nach der Abkalbung noch nicht wieder belegt oder besamt worden waren, konnte BRUS (1954) sogar in 92,6 % der Biopate eine Endometritis nachweisen, wobei 42 Tiere bereits mittels der klinischen Untersuchung als krank eingestuft wurden. Somit zeigten acht Tiere (14,8 %) eine subklinische Endometritis. Allerdings liegen keine Angaben über die histologischen Beurteilungskriterien vor, so dass möglicherweise die Art der Diagnose-Stellung nicht mit der in der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Berücksichtigt man beispielsweise nur die akuten und chronischen eitrigen Entzündungen, lag der Anteil dieser Veränderungen bei den eigenen Untersuchungen bei 8,5 %. Angaben über Alter und Parität der Kühe, sowie Entnahmezeitpunkt liegen bei BRUS (1954) nicht vor.

Weiterhin fand BRUS (1954) bei 79 sterilen Kühen (mindestens zweimal erfolglos besamt/belegt) ohne „klinische Abweichungen“ in 63 % der Fälle histologisch eine Endometritis. Überträgt man diese Kriterien auf die vorliegende Untersuchung, so beträgt die Prävalenz bei mindestens zweimal erfolglos besamten Tieren 25 %. Da in diesen Untersuchungen (BRUS 1954) keine Angaben über die Zellzahl und Art der Entzündungszellen, die für die Diagnose einer Endometritis herangezogen werden, vorliegen, ist eine abschließende vergleichende Betrachtung nicht möglich.

Am 26. und 40. Tag post partum konnten BONNETT et al. (1991) in nahezu allen Biopstaten entzündliche Veränderungen nachweisen. Dabei wird jeweils zwischen dem Horn, in dem die letzte Trächtigkeit stattgefunden hat („gravid horn“) und dem „nongravid horn“ unterschieden. Die graduelle Einteilung der Endometritis erfolgte subjektiv, wobei an Tag 26 p.p. in 60,8 % der Biopstate („gravid horn“) hochgradige Entzündungen vorlagen. An Tag 40 p.p. konnte in 38,4 % („gravid horn“) bzw. 28,2 % („nongravid horn“) der Proben eine hochgradige Entzündung diagnostiziert werden. Die frühe Biopstatentnahme im Vergleich zur vorliegenden Studie, sowie die Auswahl der Tiere (kein Ausschluss klinisch kranker Tiere, Untersuchung des Genitaltraktes mittels rektaler Palpation) erklären möglicherweise die hohen Prävalenzen und starken Entzündungserscheinungen.

### **Vergleich mit Studien zur zytologischen Untersuchung**

Ähnliche Prävalenzen (25,9 %) wie in der vorliegenden Arbeit konnten CHEONG et al. (2011) mittels Zytologie zwischen dem 40. und 60. Laktationstag ermitteln. Es wurden nur Kühe beprobt, wenn sie gesund erschienen und keinen Vaginalausfluss aufwiesen.

Bei klinisch gesunden Kühen, die mindestens dreimal erfolglos besamt wurden, diagnostizierten SALASEL et al. (2010) mittels Zytologie in 52,7 % der Fälle eine subklinische Endometritis. Die Untersuchung erfolgte im Mittel am 190. (+/- 40) Tag p.p., wobei der Grenzwert bei  $\geq 3$  % polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNs) an den Gesamtzellen im Ausstrich lag. Der Anteil an Kühen mit mindestens 5 % PMNs betrug 20,8 % und liegt damit ähnlich hoch wie in der vorliegenden histopathologischen Arbeit. Da in der Studie von SALASEL et al. (2010) eine klinisch-gynäkologische Untersuchung inklusive rektaler Palpation und Sonografie durchgeführt wurde, wurden möglicherweise mehr Tiere als klinisch krank eingestuft als in der Studie von BRUS (1954).

Ein Rückgang der Prävalenz im Verlauf der Zeit p.p. wird von GILBERT et al. (2005) und PLÖNTZKE et al. (2010) beschrieben und war innerhalb des untersuchten Materials ebenfalls im Zeitraum bis zur 8. Woche p.p. vorhanden. Allerdings lag der Anteil der Tiere mit subklinischer Endometritis bei GILBERT et al. (2005) insgesamt wesentlich höher. So fiel zwar die Prävalenz von 100 % in der zweiten Woche p.p. auf 41 % in der achten Woche, lag damit aber immer noch deutlich höher als in der vorliegenden Studie, bei der maximal 33,3 % (in der 3. bzw. 9. Woche p.p.) der Tiere entzündliche Veränderungen aufwiesen. Bei PLÖNTZKE et al. (2010) fiel die Prävalenz von 38 % (18.-38. Tag p.p.) auf 19 % (14 Tage nach Erstuntersuchung). Diese Unterschiede sind mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass in der Studie von

GILBERT et al. (2005) keine klinisch-gynäkologische Untersuchung vor der Probenentnahme durchgeführt wurde. Die Tiere erschienen zwar gesund („appeared healthy“) und wiesen keinen äußerlich sichtbaren vaginalen Ausfluss auf, eine eingehende rektale oder vaginale Untersuchung (z.B. mittels Spekulum) fand jedoch nicht statt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch klinisch kranke Tiere beprobt wurden. Bei PLÖNTZKE et al (2010) erfolgte eine manuelle vaginale Untersuchung vor Probenentnahme, zum Ausschluss von Kühen mit klinischer Endometritis.

In der vorliegenden Arbeit waren ab der 9. Woche p.p. wieder hohe Prävalenzen bis zu 33 % nachweisbar. Während es sich bis zur 8. Woche p.p. eventuell noch um Folgen einer Infektion um den Geburtszeitpunkt handelt, könnte es sich bei den später diagnostizierten Entzündungen möglicherweise um Infektionen handeln, die sich in der Phase der höchsten Milchleistung und damit eventuell bei geschwächtem Immunsystem manifestiert haben. Auch PLÖNTZKE et al. (2010) konnten bei der Zweituntersuchung bei 15 % der Tiere, die 14 Tage zuvor als gesund beurteilt wurden, eine subklinische Endometritis und in 4 % der Fälle eine klinische Endometritis nachweisen, so dass es sich hier sehr wahrscheinlich um Neuinfektionen handelt.

Insgesamt ist zu bedenken, dass in der achten Woche p.p. möglicherweise ein Teil der Tiere bereits besamt und als trächtig eingestuft wurde und somit für die Probenentnahme nicht mehr zur Verfügung stand. So liegt eventuell die Prävalenz zu diesem Zeitpunkt höher als erwartet, da viele gesunde Tiere bereits aufgrund der Trächtigkeit nicht im Probenumfang berücksichtigt werden konnten. So könnten Kühe, die zu einem späteren Zeitpunkt p.p. beprobt wurden, entweder aufgrund einer vorherigen klinischen Erkrankung des Genitaltraktes noch nicht besamt worden sein oder aufgrund der (im Biopat nachgewiesenen Veränderung) nicht aufgenommen haben.

### **Unterschiede zwischen verschiedenen diagnostischen Methoden zur Feststellung einer Endometritis**

Innerhalb des untersuchten Materials lag nur in zwei Biopaten eine akut-eitrige Endometritis vor (Tab.9.1.1 Anhang S.A-1). Da jedoch Tiere mit klinischen Symptomen nicht biopiert wurden, lässt der geringe Anteil (1,2 %) akuter Entzündungen darauf schließen, dass diese Prozesse gut mittels rektaler Untersuchung und äußerer Adspektion diagnostiziert werden können, während chronisch-eitrige (7,2 %) und nicht-eitrige (15,2 %) Endometritiden häufig nicht erkannt werden. Der Anteil klinischer Endometritiden ist insbesondere in den ersten 6 Wochen p.p. grundsätzlich

höher einzuschätzen (MILLER et al. 1980, KNUTTI 1996, LEBLANC et al. 2002, SHELDON et al. 2008).

Bezüglich der Diagnose einer subklinischen Endometritis gibt es weder histologisch noch zytologisch einheitliche Grenzwerte. GILBERT et al. (2005) und PLÖNTZKE et al (2010) beurteilten generell bei einem Anteil von >5 % PMNs im Ausstrich („low-volume uterine flush“ bei GILBERT und Zytobrush bei PLÖNTZKE) ein Tier als krank, während bei CHEONG et al. (2011) die Grenze bei >10 % PMNs („low-volume uterine lavage“) liegt. Bei KASIMANICKAM et al. (2004) und SHELDON et al (2008) liegt zwischen 20. und 33. Tag p.p. der Grenzwert bei mindestens 18 % PMNs im Ausstrich, danach bei 10 % PMNs (siehe Tab.2.2 S.12/13).

In der vorliegenden Studie wurden überwiegend nicht-eitrige Entzündungen diagnostiziert, so dass eine Diagnose über die Zytologie, bei der die Auswertung nur anhand der PMNs erfolgt, nicht möglich ist (MERBACH 2012). Beim Vergleich mit zytologischen Ergebnissen muss zudem berücksichtigt werden, dass die pathohistologische Untersuchung eines Biopates und die zytologische Untersuchung oft stark abweichende Ergebnisse liefern (MERBACH 2011).

#### **5.3.1.2 Alters- und paritätsassoziierte Einflüsse**

In der vorliegenden Studie konnte für die subklinische Endometritis keine signifikante Korrelation mit der Parität ermittelt werden. Tiere, die mehr als fünf Abkalbungen (> sieben Jahre alt) aufwiesen, zeigten innerhalb des untersuchten Materials die geringste Endometritis-Prävalenz. Da jedoch klinisch erkrankte Kühe nicht biopiert wurden, kann nicht beurteilt werden, wie hoch der Anteil klinischer Endometritiden in dieser Altersgruppe lag. Ein erhöhtes Metritis-Risiko bei älteren Tieren wurde von ERB et al. (1980) bei Tieren ab einem Alter von sieben Jahren beschrieben.

Verschiedene Studien konnten, wie auch in der vorliegenden Arbeit, keine Korrelation zwischen der Prävalenz einer subklinischen Endometritis und dem Alter oder der Parität nachweisen (RUTIGLIANO et al. 2008, PLÖNTZKE et al. 2010, CHEONG et al. 2011). Andere Autoren fanden auch für die Prävalenz klinischer Endometritiden keine Abhängigkeit von der Parität (MARTINEZ u. THIBIER 1984, CURTIS et al. 1985, ETHERINGTON et al. 1985, GRÖHN et al. 1990, GILBERT et al. 2005, SALASEL et al. 2010).

### **5.3.2 Endometritis in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)**

#### **5.3.2.1 Prävalenz**

Innerhalb der verfügbaren Literatur sind kaum Studien zu Verlaufsuntersuchungen über mehrere Trächtigkeiten beim Rind beschrieben (DOHOO et al. 1983). Ein Vergleich mit anderen Autoren ist daher nur eingeschränkt möglich. Die Angaben zur Verteilung der Prävalenzen einzelner endometrieller Alterationen beim Rind innerhalb einer Population wurden bereits unter „Einzelbioptate“ diskutiert.

Insgesamt konnte ein Anstieg der Endometritis-Prävalenz zwischen Erst- (18,6 %) und Zweitbioptat (27,9 %) nachgewiesen werden. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen der Einzelbioptate überein, wonach die Endometritis-Prävalenz keine Korrelation mit der Parität der Tiere aufweist. Somit werden entzündliche Veränderungen des Genitaltrakts vor allem durch andere Faktoren, wie Schwerkgeburten, Nachgeburtsverhalten und die hygienischen Bedingungen während der Geburt (siehe Kapitel 2.2.1.9) begünstigt. Allerdings ist kritisch zu beurteilen, dass die Entnahmezeitpunkte der Bioptate stark variieren. Während das Erstbioptat zwischen der sechsten und achten Woche p.p. entnommen wurde, schwankt der Zeitpunkt der zweiten Probenentnahme zwischen der 3. und 18. Woche nach der Abkalbung. In diesem Zeitraum (6.-8. Woche p.p.) war innerhalb der Einzelbioptate ebenfalls nur eine Endometritis-Prävalenz von 17,9 % nachweisbar. In den übrigen Proben der Gruppe B (3.-5. und 9.-37. Woche) lag die Prävalenz bei 27,6 % und damit ähnlich hoch wie innerhalb der Zweitbioptate. Auch diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Unterschiede in beiden Bioptaten am ehesten auf die unterschiedlichen Entnahmezeitpunkte zurückgeführt werden können und damit keine trächtigkeitsabhängige Prävalenzerhöhung darstellen.

#### **5.3.2.2 Individuelle Prädisposition**

Kühe, die im ersten Bioptat eine Endometritis aufwiesen, erkrankten nur geringgradig häufiger nach einer folgenden Trächtigkeit erneut, als Tiere, die im Erstbioptat keine Entzündung zeigten. Dies spricht am ehesten dafür, dass keine individuelle Prädisposition für die Entwicklung einer

subklinischen Endometritis besteht. Allerdings ist auch hier kritisch zu beurteilen, dass die Entnahmezeitpunkte der Bioptate relativ uneinheitlich sind (siehe Kapitel 5.2). Aufgrund der ungleichmäßigen Prävalenz-Verteilung einer subklinischen Endometritis im postpartalen Zeitraum (siehe Einzelbioptate) kann nicht sicher beurteilt werden, ob zum Zeitpunkt der Biopstat-Entnahme womöglich eine vorher vorhandene Endometritis bereits abgeheilt ist oder ob diese erst später auftritt.

DOHOO u. MARTIN (1984c) konnten für Kühe, bei denen nach Tag 61 p.p. eine Infektion des Geschlechtstraktes (inkl. Vaginitis) diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Risiko für eine Infektion im gleichen Zeitraum p.p. in der Folgelaktation feststellen. Diese Zusammenhänge ergaben sich allerdings nicht für Infektionen des Reproduktionstraktes, die zu einem früheren Zeitpunkt (< 61 Tage p.p.) festgestellt wurden. Da in der vorliegenden Studie die Erstbioptate nur bis zur achten Woche p.p. entnommen wurden, kann dieser Zusammenhang nicht beurteilt werden.

### **5.3.2.3 Prädisponierende endometriale Veränderungen**

Die Endometritis-Prävalenz im zweiten Biopstat lag bei Tieren, die im ersten Biopstat eine Endometrose aufwiesen, geringgradig höher als bei Tieren ohne periglanduläre Fibrose. Da dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war, wird das Auftreten einer Endometritis wahrscheinlich nicht vom Vorliegen einer Endometrose beeinflusst. Gleiches gilt für die Zusammenhänge mit einer karunkulären oder interkarunkulären Angiosklerose.

### **5.3.3 Schlussfolgerung**

Für die Entwicklung einer klinischen Endometritis sind zahlreiche prädisponierende Faktoren bekannt, wie Schweregeburten, Dystokie, eine Retentio secundinarum, eine Gebärpapese und Stoffwechselstörungen (SANDALS et al. 1979, ERB u. MARTIN 1980b, DOHOO u. MARTIN 1984a, COLEMAN et al. 1985, ETHERINGTON et al. 1985). Entzündliche Veränderungen des Endometriums im Puerperium sind bei nahezu jedem Tier nachweisbar (GILBERT et al. 2005), verlaufen aber in den meisten Fällen unkompliziert und heilen meist ohne Behandlung ab (GREEN et al. 2011). Bei einzelnen Tieren, die nach Abschluss des Puerperiums eine chronische bzw. subklinische Endometritis entwickeln, müssen demnach bestimmte Faktoren zu einer Aufrechterhaltung des inflammatorischen Prozesses beitragen. Denkbar wären hier neben

bekannten immunologischen Einflüssen, puerperalen Erkrankungen, Fütterungs- und Haltungsbedingungen (DOHOO u. MARTIN 1984b, DOHOO u. MARTIN 1984d, HAMMON et al. 2006, RUTIGLIANO et al. 2008, SANTOS et al. 2009, SALASEL et al. 2010, PLÖNTZKE et al. 2010, KAUFMANN et al. 2010) auch intrauterine Läsionen als Prädisposition für die Entwicklung einer subklinischen Endometritis. Insbesondere für das Auftreten einer nicht-eitrigen Endometritis, deren Nachweis mittels Zytologie nicht möglich ist, bestehen bisher nur sehr ungenügende Erkenntnisse über deren Ätiologie. Laut SCHULZ (1991) ist eine nicht-eitrige Endometritis auf das gleiche Erregerspektrum zurückzuführen wie die akuten eitrigen Entzündungen. Allerdings muss eine „ungünstige Korrelation von Keimvirulenz und Resistenzminderung“ vorliegen.

Während CERRI et al. (2009) bei Kühen mit einer akuten puerperalen Metritis innerhalb der ersten 10 Tage p.p. häufiger eine subklinische Endometritis an Tag 30 p.p. nachweisen konnten, bestehen laut GALVAO et al. (2009a) keine Korrelationen zwischen einer Metritis (wässriger, stinkender Vaginalausfluss und Fieber > 39,5°C) innerhalb der ersten 14 Tage p.p. und dem Auftreten einer subklinischen Endometritis zum Zeitpunkt 51 Tage p.p. (+/- 3). Allerdings wiesen Kühe mit einer klinischen Endometritis (Diagnose am 44. (+/- 3) Tag p.p. mittels Metrichcek) häufiger am 51. Tag p.p. (+/- 3) eine subklinische Entzündung auf. In dieser Studie (GALVAO et al. 2009a) zeigten Tiere mit subklinischer Endometritis eine höhere Prävalenz von *Trueperella pyogenes*, während zu *E.coli* und anderen Bakterienisolaten keine Korrelationen bestanden. Allerdings wurde in dieser Untersuchung eine Behandlung der Tiere mit PGF<sub>2α</sub> vorgenommen.

Innerhalb des untersuchten Materials in der eigenen Studie ergaben sich keine Korrelationen zwischen dem Nachweis einer Endometritis und gleichzeitig auftretenden (Gruppe B) oder vorher bestehenden (Verlaufsuntersuchung, Gruppe C) pathologischen Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut.

## 5.4 Lymphfollikel

### 5.4.1 Nachweis von Lymphfollikeln in der Gruppe B (Einzelbioptate)

In der vorliegenden Studie wiesen 53,3 % der Bioptate Lymphfollikel auf (Abb.9.2.3 im Anhang S.A-16), ähnlich wie in einer Untersuchung von EDUVIE et al. (1984), die bei der Hälfte der untersuchten Kühe „leucocytic foci“ nachweisen konnten. Auch RODENBUSCH (2011) konnte bei fertilen Tieren in 66,7 % der Fälle bzw. bei sub- und infertilen Kühen in 36,3 % der Proben Lymphfollikel finden. BONNETT et al. (1991b) diagnostizierte bei 78 % der untersuchten Tiere Lymphozyten-Ansammlungen, wobei hier zwei Bioptate (ein Biopat pro Horn) entnommen wurden. So erklärt sich möglicherweise auch die höhere Prävalenz. Die meisten Lymphfollikel waren insgesamt im Stratum compactum vorhanden. Bei den meisten Tieren lagen allerdings, wie auch von RODENBUSCH (2011) beschrieben, nur ein bis zwei Foki aus Lymphozyten pro Biopat vor. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen dem Horn, in dem die letzte Trächtigkeit stattgefunden hatte und dem nicht trächtig gewesenen Horn bzw. zwischen den beiden Zeitpunkten der Biopatentnahme (26. bzw. 40. Tag p.p.). Ebenso konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Biopsie-Zeitpunkt p.p. und dem Auftreten oder der Anzahl von Lymphfollikeln nachgewiesen werden. So erscheint es auch unwahrscheinlich, dass sich Lymphfollikel im Rahmen der postpartalen Involutionsprozesse entwickeln oder zurückbilden, auch wenn EDUVIE et al. (1984) einen Anstieg von Lymphfollikeln bis zum Tag 30 p.p. feststellten. Allerdings umfaßte diese Untersuchung (EDUVIE et al. 1984) nur eine geringe Tierzahl und einen Vergleich unterschiedlicher Tiergruppen zu verschiedenen Zeitpunkten post partum. Im vorliegenden Fall erfolgte eine Probenentnahme insgesamt in einem weitaus größeren Zeitrahmen nach der Abkalbung.

Andere Autoren geben deutlich geringere Prävalenzen an, wie MOSS et al. (1956), die nur bei 2 von 37 Tieren (5,4 %) ohne Reproduktionsstörungen Lymphfollikel finden konnten. SKJERVEN (1956) diagnostizierte Lymphfollikel bei 14,4 % der Kühe, die keine Reproduktionsstörungen zeigten. Bei einer Untersuchung an Schlachthofmaterial wiesen zwei von sechs untersuchten Uteri Lymphfollikel auf (McDOUGALL 2005). Beide fielen bereits durch makroskopische Veränderungen (nicht näher charakterisiert) auf.

SIMON u. McNUTT (1957) konnten bei 12,8 % der „Repeat-breeder“-Kühe Lymphfollikel im Endometrium finden. Bei Tieren mit vorberichtlich schlechter Fertilität waren in 22,5 % der



Fälle noduläre Aggregate von Lymphozyten vorhanden (MOSS et al. 1956). Ein direkter Einfluss auf die Fruchtbarkeit war jedoch nicht nachweisbar. Auch innerhalb des untersuchten Materials in der eigenen Studie (Gruppe B) waren keine Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Lymphfollikeln und der Fruchtbarkeit vorhanden.

Die ausgeprägten Prävalenz-Schwankungen zwischen verschiedenen Studien könnten sich auf starke individuelle Einflüsse oder bestandsspezifische Prädispositionen zurückführen lassen. Hier sind auch besonders infektiöse Ursachen, z.B. endemische, saisonale oder zeitlich begrenzt auftretende Erreger zu bedenken, wie auch Impfstatus und Infektionsdruck im jeweiligen Bestand. So könnten Lymphfollikel bereits Antwort auf apathogene Erreger oder solche mit geringer Pathogenität sein, ohne dass eine manifeste Entzündung im Uterus auftritt.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem gleichzeitigen Auftreten von Lymphfollikeln und einer Endometritis war nicht nachweisbar. BONNETT et al. (1991b) fanden ebenfalls nur eine schwache Korrelation zwischen beiden Befunden. Teilweise können Lymphfollikel auch bei Tieren ohne bakterielle Erreger im Endometrium nachgewiesen werden (SKJERVEN 1956, GIER 1968). Somit erscheint es unwahrscheinlich, dass Lymphfollikel ausschließlich eine Folge klinischer Endometritiden darstellen.

Im eigenen Material sind Lymphfollikel teilweise (26,1 %) zusammen mit einer chronischen Endometritis nachweisbar, jedoch nie mit akuten Entzündungsprozessen. Allerdings liegen innerhalb des eigenen Untersuchungsgutes lediglich zwei Biopate mit einer akuten eitrigen Endometritis vor, so dass dieser Zusammenhang nur unter Vorbehalt beurteilt werden kann. Ähnliche Ergebnisse sind jedoch auch bei RODENBUSCH (2011) und MERBACH (2012) beschrieben.

#### **5.4.2 Nachweis von Lymphfollikeln in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)**

Zwischen dem Auftreten einer Endometritis und Lymphfollikeln konnten keine Abhängigkeiten ermittelt werden. So traten zum einen nach einer Endometritis im Erstbiopat nicht vermehrt Lymphfollikel im Zweitbiopat auf, noch war bei Tieren mit Lymphfollikeln im Erstbiopat die Endometritis-Prävalenz im Zweitbiopat vermindert. Daher sind Lymphfollikel wahrscheinlich nicht, wie von verschiedenen Autoren (LÁSZLÓ 1935, SIMON u. McNUTT 1957, THEUS et al. 1979, MILLER et al. 1980, SCHULZ 1991) vermutet, eine Folge von entzündlichen Prozessen im Endometrium. Auch scheinen sie nicht, wie von BONNETT et al. (1991b)

vermutet, Ausdruck eines immunkompetenten (bzw. immunkompetenteren) Endometriums zu sein und vor einer Infektion bzw. Entzündung zu schützen.

Allerdings bestehen bisher keine gesicherten Erkenntnisse darüber, wie lange die Lymphfollikel im Endometrium bestehen bleiben (SIMON u. McNUTT 1957). Innerhalb der vorliegenden Studie war der Anteil der Tiere, die im Zweitbiopat Lymphfollikel aufwiesen, bei Tieren mit und ohne Lymphfollikel im Erstbiopat nahezu identisch. Diese Befunde könnten einerseits auf eine unregelmäßige Verteilung der Veränderungen im Endometrium zurückzuführen sein, andererseits könnten sich die Lymphfollikel bei einem großen Teil der Tiere nach einer weiteren Trächtigkeit zurückgebildet haben. Demnach ist bei den Tieren mit Lymphfollikeln in beiden Biopaten sowohl ein Persistieren dieser Veränderungen möglich, als auch eine zeitweise Regression und Neuentstehung.

### **5.4.3 Schlussfolgerung**

Insgesamt waren weder vermehrt Lymphfollikel bei einer bestehenden chronischen Endometritis (Gruppe B), noch als Folge einer überstandenen Endometritis nach einer weiteren Trächtigkeit (Gruppe C) nachweisbar. Auch konnte kein protektiver Effekt von Lymphfollikeln im Endometrium bestätigt werden. Allerdings bestehen keine gesicherten Erkenntnisse darüber, ob Lymphfollikel gleichmäßig im Endometrium verteilt sind. BONNETT (1991c) wies zumindest keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Uterushörnern nach.

Möglicherweise ist das Auftreten von Lymphfollikeln als Reaktion auf eine Antigenexposition zu interpretieren. Ähnliche Veränderungen werden im Endometrium der Frau im Rahmen der Aktivierung des schleimhautassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) beschrieben (MORRIS et al. 1985).

## **5.5 Endometrose**

### **5.5.1 Endometrose in der Gruppe B (Einzelbiopate)**

#### **5.5.1.1 Prävalenz**

Die Endometrose-Prävalenz variiert sehr stark zwischen verschiedenen Studien. Dabei bestehen große Unterschiede bezüglich der Vorauswahl der Tiere (Alter, Parität, Fertilität) sowie der Beprobung und Beurteilung (Zeitpunkt der Probenentnahme, Anzahl der untersuchten Lokalisationen pro Tier, Biopsie oder Schlachthofmaterial). In der vorliegenden Studie lag die Endometrose-Prävalenz bei Tieren, die mittels klinisch-gynäkologischer Untersuchung (inkl. rektaler Palpation und vaginoskopischer Untersuchung mittels Spekulum) als gesund beurteilt wurden (Gruppe B) bei 17,0 %.

LÁSZLÓ (1935) fand bei 300 untersuchten Uteri lediglich in vier Fällen (1,3 %) eine Vermehrung von Bindegewebe um die Drüsen in Form eines „fibrösen Rings“. Bei drei Tieren lag zeitgleich eine eitrige Endometritis vor, in einem Fall konnte eine nicht-eitrige Entzündung nachgewiesen werden. Allerdings erscheint sich hier die Beurteilung lediglich auf eine Bindegewebszubildung zu beziehen. Damit handelt es sich wahrscheinlich nicht um eine Veränderung im Sinne einer Endometrose, bei der die Alteration der betroffenen Drüsenepithelien eine bedeutende Rolle spielt (Abb.3.3 S.42). Weiterhin finden sich keine Angaben über Alter, Abkalbestatus und Fertilität der untersuchten Tiere oder den zeitlichen Abstand zur letzten Kalbung.

CUPPS (1973) sieht Drüsenalterationen als Hauptursache der Infertilität bei makroskopisch unverändertem Geschlechtsapparat an. Er konnte bei 33,3 % der untersuchten sterilen Tiere eine periglanduläre Fibrose diagnostizieren, die immer mit einer entzündlichen Infiltration des Gewebes verbunden war (eosinophile Granulozyten und/oder Lymphozyten). Allerdings fehlen Angaben bezüglich Alter und Parität der Tiere. Die angegebene Prävalenz stimmt in etwa mit den eigenen Daten überein, wenn man lediglich die Kühe mit vier und fünf Abkalbungen betrachtet (27,6 %). In der vorliegenden Untersuchung brachten diese Tiere (>3 Abkalbungen) jedoch zu 62 % ein weiteres Kalb zur Welt, so dass fraglich ist, ob die von CUPPS (1973) beschriebene periglanduläre Fibrose die alleinige Unfruchtbarkeitsursache darstellt. Auch fehlen

Angaben zum Grad der Fibrose und dem Anteil betroffener Drüsen. So führen geringgradige Veränderungen, wie sie in der vorliegenden Studie überwiegend auftraten, meist nicht zu einer verminderten Fruchtbarkeit (MERBACH 2011). DOGAN et al. (2002) konnten bei zwei von 15 (13,3 %) „Repeat-breeder“-Kühen eine periglanduläre Fibrose diagnostizieren. Detaillierte Abgaben zu den diagnostischen Kriterien (Grad, Verteilung) fehlen auch hier.

Bei Kühen, die am Ende des saisonal durchgeführten Zuchtprogramms nicht tragend waren, konnten in sechs von neun Fällen periglanduläre Fibrosen nachgewiesen werden (McDOUGALL 2005). Ähnliche Ergebnisse (66,3 %) erhielten GONZALES et al. (1985) bei der Untersuchung von 98 geschlachteten Kühen. Innerhalb der eigenen Untersuchungen lag die Endometrose-Prävalenz bei Tieren, die nicht tragend wurden bzw. geschlachtet wurden bei 12,2 % und war damit sogar geringer als bei Tieren, die erfolgreich abkalbten (19,0 %). Somit ist auch hier fraglich, ob die Endometrose einen Einfluss auf die Fertilität dieser Tiere hatte, insbesondere da die nachgewiesenen Alterationen lediglich geringgradig ausfielen.

Innerhalb des zuletzt tragend gewesenen Horns konnten BONNETT et al. (1991a) in 58 % der Fälle periglanduläre Fibrosen an Tag 26 p.p. nachweisen, im anderen Horn zu 24-32 %. Die Ergebnisse stimmen relativ gut mit der vorliegenden Studie überein, bei der in der dritten Woche p.p. bei 33,3 % der Tiere eine Endometrose vorlag.

Bei zwei- und dreijährigen Tieren mit mindestens einer Abkalbung konnte RODENBUSCH (2011) in 86,7 % der Bioptate eine geringgradige Endometrose diagnostizieren. Die Proben wurden überwiegend (12/15) zwischen dem 42. und 50. Tag p.p. entnommen. Auch in der vorliegenden Studie waren die meisten Endometrosen innerhalb der ersten acht Wochen p.p. und besonders ausgeprägt bei jungen Tieren nachweisbar. Allerdings fällt die Endometrose-Prävalenz in der eigenen Studie auch innerhalb der ersten Wochen p.p. immer deutlich geringer aus als von RODENBUSCH (2011) beschrieben. Möglicherweise ist diese Diskrepanz auf den größeren Probenumfang (zwei Bioptate pro Tier) zurückzuführen. Da in der vorliegenden Untersuchung die geringgradigen Endometrosen oft nur in sehr umschriebenen Lokalisationen im Biopat nachweisbar waren, erscheint es möglich, dass diese Veränderungen nicht in jeder Probe gleichermaßen diagnostiziert werden können. Auch bei RODENBUSCH (2011) ist in etwa der Hälfte der Fälle eine ungleichmäßige Verteilung der Endometrose beschrieben. Die Prävalenz bei sub- und infertilen Rindern lag in der Studie von RODENBUSCH (2011) bei 63 %, wobei insgesamt höhergradigere Alterationen auftraten als bei fertilen Tieren. MERBACH (2012) diagnostizierte bei 49,8 % der fruchtbaren Kühe eine Endometrose, die in den meisten

Fällen lediglich angedeutet oder geringgradig war. Die Biopstat-Entnahme erfolgte im Zeitraum zwischen der 6. und 8. Woche p.p.

Bei Erstkalbinnen wiesen MANSPEAKER et al. (1983) zwischen dem 30. und 37. Tag p.p. in 97,3 % der Fälle periglanduläre Fibrosen nach, die in den meisten Fällen gering- bis mittelgradig ausfielen. Dabei wurden insgesamt drei Biopstate aus verschiedenen Lokalisationen entnommen (linkes und rechtes Horn, Corpus uteri). Bei 26,6 % der Tiere mit Drüsenalterationen waren die Veränderungen nur in einer Probe nachweisbar. Die Gesamt-Prävalenz von 97,3 % erscheint hier sehr hoch. Allerdings werden keine detaillierten Kriterien für die Diagnosestellung einer periglandulären Fibrose genannt. Es ist davon auszugehen, dass im Gegensatz zu der Definition der Endometrose hier nicht die Alteration der betroffenen Drüsenepithelien mit in die Diagnose einbezogen wird. So konnten auch in der vorliegenden Untersuchung häufig einzelne konzentrisch angeordnete Schichten von Stromazellen um die Drüsen nachgewiesen werden, die jedoch bei unveränderten Epithelzellen nicht als Endometrose diagnostiziert wurden. Diese Befunde konnten auch innerhalb der Biopstate von Färsen nachgewiesen werden (Abb.9.2.2 a Anhang S.A-15).

Da beim Rind insgesamt ein sehr dichtes Stroma vorliegt, insbesondere innerhalb des Stratum compactum, könnten solche Stromazellformationen womöglich als Normalbefund gewertet werden. Liegt ein ausgeprägtes Ödem vor, weichen die Stromazellen meist auseinander und die Drüsen erscheinen unverändert (Abb.9.2.2 b, Anhang S.A-15).

In einigen Studien erfolgte die Biopstatentnahme relativ früh (BONNETT et al (1991b): 24. und 40. Tag p.p.; MANSPEAKER et al (1983b): 30.-37. Tag p.p.). Die Prävalenzen lagen dabei meist höher als in der vorliegenden Studie. Allerdings konnte auch hier eine signifikant höhere Prävalenz der Endometrose bis zur 8. Woche p.p. (20,1 %) im Vergleich zu später entnommenen Biopstaten (3,2 %) festgestellt werden. Bei einigen Autoren ist keine genaue Angabe zum Zeitpunkt der Probenentnahme vorhanden (LÁSZLÓ 1935, CUPPS 1973). Möglicherweise steigt auch die Endometrose-Prävalenz mit der Anzahl untersuchter Lokalisationen, sollten die Alterationen nicht gleichmäßig im Endometrium verteilt sein. So zeigten sich die Veränderungen bei RODENBUSCH (2011) nur in 57 % der Fälle in allen untersuchten Lokalisationen in gleichem graduellen Ausmaß.

MOSS et al. (1956) charakterisierten periglanduläre Fibrosen durch das Vorliegen von alkalischer Glycerophosphatase, Glykogen und PAS-positivem Material. Dabei zeigten Tiere mit vorberichtlich schlechter Fertilität zu 56 % periglanduläre Fibrosen, während Kühe mit guter Reproduktionsleistung nur in 12 % der Fälle solche Veränderungen aufwiesen. Auffällig ist die

hohe Prävalenz von 80 % bei Färsen mit schlechten Zuchtergebnissen. Da in der eigenen Studie keine Färsen mit Reproduktionsstörungen untersucht wurden, kann diesbezüglich keine Aussage gemacht werden. Auch die Art der Diagnosestellung ist möglicherweise nicht mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Bei Tieren der Kontrollgruppe („sexually mature heifers and cows of beef breeding“) konnte CUPPS (1973) keinerlei Veränderungen der Drüsen nachweisen. Allerdings liegen keine vollständigen Angaben zum Alter und Abkalbestatus dieser Tiere vor. Ein Teil der Kontrollgruppe bestand aus geschlechtsreifen Färsen. Bei nulliparen Tieren konnte auch in der vorliegenden Studie in keinem Fall eine Endometrose diagnostiziert werden.

### **5.5.1.2 Prädisponierende Faktoren**

Innerhalb der untersuchten Biopate bestanden keine Korrelationen zwischen dem Nachweis einer Endometrose und anderen endometrialen Alterationen, wie einer Endometritis oder Angiosklerose.

## **5.5.2 Endometrose in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)**

### **5.5.2.1 Prävalenz**

In der vorliegenden Studie war ein signifikanter Anstieg der Endometrose-Prävalenz im zweiten Biopat nachweisbar. Somit könnte das Auftreten einer Endometrose durch eine Trächtigkeit oder ein erhöhtes Alter der Tiere begünstigt werden. Da jedoch die Prävalenz innerhalb der Einzelbiopate nicht mit der Anzahl der Trächtigkeiten ansteigt, scheinen andere Einflüsse zusätzlich eine Rolle zu spielen.

Möglicherweise wird mit dem Alter die Fähigkeit zur Regeneration herabgesetzt. So wäre erklärbar, dass junge Tiere mit ein oder zwei Abkalbungen bereits mittelgradige Endometrosen aufweisen, diese aber nicht kontinuierlich mit dem Alter zunehmen. Zudem waren die im ersten Biopat diagnostizierten Endometrosen in 2/3 der Fälle im Zweitbiopat nicht mehr nachweisbar. Allerdings tritt die Endometrose teilweise ungleichmäßig verteilt im Endometrium auf (RODENBUSCH 2011). So ist eventuell zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine

unveränderte Lokalisation im Endometrium bioptiert worden, was jedoch das Vorliegen von endometriotischen Arealen in anderen Lokalisationen nicht sicher ausschließt. Auffällig ist jedoch der Befund einer Kuh, die zum Zeitpunkt der ersten Biopsie eine mittelgradige Endometrose und im zweiten Biopat keinerlei glanduläre Veränderungen aufwies. Somit könnte auch eine Reversibilität der Endometrose beim Rind möglich sein.

### 5.5.2.2 Prädisponierende Faktoren

Bezüglich der Endometrose-Prävalenz im zweiten Biopat konnten keine Unterschiede zwischen Tieren mit und ohne Endometritis im Erstbiopat festgestellt werden. So ist eine Endometritis vermutlich nicht Auslöser für die Entwicklung einer Endometrose. BONNETT et al. (1991b) beschreiben lediglich eine Korrelation zwischen dem Nachweis von *T. pyogenes* (der immer auch mit einer Entzündung einherging) und der Anzahl fibrotischer Schichten nach 14 Tagen, so dass möglicherweise nicht jede Infektion, die zu einer Endometritis führt, auch das Auftreten einer Endometrose begünstigt. Sollte eine gewisse Reversibilität der Endometrose beim Rind möglich sein, könnten auch die Folgen einer Endometritis im Erstbiopat möglicherweise im Zweitbiopat nicht mehr nachweisbar sein.

Auch das Auftreten einer Angiosklerose im Erstbiopat beeinflusst nicht die Entwicklung einer Endometrose.

### 5.5.3 Schlussfolgerung

Insgesamt erscheint anhand der vorliegenden Untersuchung eine (zumindest partielle) Reversibilität der Endometrose möglich. Dafür spricht zum Einen die höhere Endometrose-Prävalenz innerhalb der ersten acht Wochen p.p, so dass sich insbesondere im Puerperium diese Veränderungen im Rahmen der Involution und der Umbauprozesse des Uterus regenerieren können. Zum Anderen konnte mittels der Doppelbiopate bei Tieren mit einer Endometrose im Erstbiopat teilweise keine periglanduläre Fibrose im Zweitbiopat nachgewiesen werden. Der signifikante Anstieg der Endometrose-Prävalenz im Zweitbiopat könnte allerdings darauf hindeuten, dass die Fähigkeit zur Regeneration mit dem Alter bzw. der Parität abnimmt.

## **5.6 Angiosklerose**

### **5.6.1 Angiosklerose in der Gruppe B (Einzelbioptate)**

#### **5.6.1.1 Prävalenz**

Die Angiosklerose-Prävalenz betrug, basierend auf der Auswertung mittels H.E.-Färbung, interkarunkulär 69,7 % und karunkulär 97,7 %. Dabei war der überwiegende Anteil der interkarunkulären Gefäße (80 %) geringgradig verändert, während in der Karunkel zu 50 % mittelgradige Alterationen auftraten. Studien zur Prävalenz von Angiosklerose im Endometrium von Kühen sind kaum vorhanden. RODENBUSCH (2011) konnte bei sieben Tieren zwischen vier und sechs Jahren mit ein bis drei Abkalbungen in 57,1 % der Fälle eine (intra-)karunkuläre Angiosklerose und bei 85,7 % der Tiere eine interkarunkuläre Angiosklerose diagnostizieren. Diese Angaben sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Bei den sub- und infertilen Rindern war in 89,6 %, bei den fertilen Tieren lediglich bei 53,3 % der Proben eine karunkuläre Angiosklerose nachweisbar (RODENBUSCH 2011). Dabei waren die fertilen Tiere zwischen zwei und drei Jahre alt, während die sub-/infertilen Kühe ein bis elf Jahre alt waren. Überträgt man diese Gruppierung auf die eigene Studie, ist die Angiosklerose-Prävalenz bei zwei- und dreijährigen Tieren ebenfalls 50 %.

### **5.6.2 Angiosklerose in der Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)**

#### **5.6.2.1 Prävalenz**

Mittels Pikrosiriusrot-Färbung waren die interkarunkulären Gefäße in 91,9 % der Bioptate und die karunkulären Gefäße in 92,1 % der Bioptate mit Karunkelanteilen verändert. Da mittels dieser Spezialfärbung häufiger eine Angiosklerose diagnostiziert werden konnte als mit der H.E.-Färbung, muss davon ausgegangen werden, dass geringgradige Alterationen, wie beim Pferd, nur mit Hilfe von Spezialfärbungen nachweisbar sind (KRIESTEN 1995). Zudem kann mittels der Pikrosiriusrot-Färbung eine Differenzierung von elastischen und kollagenen Fasern erfolgen.



Tendenziell konnte ein Anstieg der Angiosklerose-Prävalenz mit dem Alter nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse könnten neben einer tatsächlichen Zunahme der vaskulären Veränderungen zusätzlich auch auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass zum Einen die Anzahl großer Gefäße im Endometrium mit der Anzahl der Trächtigkeiten steigt (THEUS et al. 1979), zum Anderen in größeren Gefäßen meist ausgeprägtere Angiosklerosen nachweisbar sind (SCHACHT 1933). So konnten auch im eigenen Material bei älteren Kühen öfter als bei jüngeren Arterien im Endometrium nachgewiesen werden (Abb.9.3.3, Anhang S.A-21), die dementsprechend meist stärkere Veränderungen aufwiesen als kleinere Arteriolen. Eine Zunahme der Angiosklerose mit der Anzahl der Trächtigkeiten ist vielfach beim Menschen und bei unterschiedlichen Tierarten beschrieben (PEITZER 1933, MAHER 1959, MOCHOW u. OLDS 1965, McENTEE 1990b, RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012).

Während KRIESTEN (1995) bei der Stute nur unveränderte Venulen im Endometrium nachweisen konnte, lagen in der vorliegenden Untersuchung in 17,2 % der interkarunkulären und 52,9 % der karunkulären Venulen Faserzubildungen vor. Diese waren jedoch überwiegend geringgradig und stellen sich in nahezu allen Fällen als Adventitia-Elastose dar. Im Gegensatz zur Stute (KRIESTEN 1995) waren beim Rind keine Verkalkungen der Gefäßwände im Rahmen von degenerativen Schädigungen nachweisbar, sondern lediglich kalzifizierte Thromben mit angrenzender entzündlicher Alteration der teils nekrotischen Gefäßwand (Abb.9.2.9 a und b, Anhang S.A-18).

#### **5.6.2.2 Prävalenz-Entwicklung (Erst-/Zweitbiopat)**

Die Angiosklerose-Prävalenz unterscheidet sich insgesamt sowohl bei den interkarunkulären als auch bei den karunkulären Gefäßen in beiden Biopataten nahezu nicht. Dies ist wahrscheinlich auf die bereits sehr hohe Prävalenz im Erstbiopat zurückzuführen. Bei der Betrachtung der einzelnen Gefäßtypen mittels Pikrosiriusrot-Färbung zeigte sich für nahezu alle Gefäße eine Zunahme der Prävalenz, die jedoch nur für die karunkulären Arterien statistisch signifikant war. Die Zunahme der Angiosklerose ist somit bei jeder Trächtigkeit nur geringfügig ausgeprägt. Da innerhalb der vorliegenden Studie kein Vergleich zwischen Färsen (Nulliparae) und Erstkalbinnen (Primiparae) erfolgte, kann diesbezüglich keine eindeutige Aussage getroffen werden. Die Tatsache, dass im Endometrium der untersuchten Färsen (Gruppe A) keine Angiosklerose nachweisbar war, jedoch Kühe mit einer Abkalbung (aus Gruppe C) mittels

Pikrosiriusrot-Färbung bereits zu 80 % veränderte Gefäße aufwiesen, deutet darauf hin, dass insbesondere im Verlauf bzw. nach der ersten Trächtigkeit eine starke Umgestaltung der Gefäße vonstatten geht.

Insgesamt fiel vor allem eine Zunahme der Media-Alterationen auf. Von einigen Autoren (MAHER 1959, NIEBERLE u. COHRS 1961, NIEBERLE u. COHRS 1967, KAMIYA u. DAIGO 1989) wird insgesamt über eine vermehrte Faserzubildung in der Intima berichtet. Allerdings wird hier auch eine Einwanderung von Mediamyozyten in die Intima angenommen. So ist insgesamt fraglich, wo die Grenze zwischen Intima und Media in stark veränderten Gefäßen gezogen werden kann. Geht man von der Definition bei AUGHEY u. FRYE (2001), NICKEL et al. (2004), SALOMON et al. (2005) und WELSCH (2009) aus, so umfasst der Begriff „Intima“ bei unveränderten Gefäßen lediglich das Endothel, die Basalmembran und das subintimale Bindegewebe (Stratum subendotheliale), bzw. in Arterien und großen Arteriolen die MEI. Teilweise sind einzelne glatte Muskelzellen innerhalb der Intima beschrieben (LIEBICH 2009, WEIHRAUCH et al. 2009). Die Abgrenzung zur Media erfolgt durch die MEI (WELSCH 2009, WEIHRAUCH et al. 2009). Demnach wurden in der vorliegenden Arbeit alle Strukturen, in denen Myozyten auftreten, als Anteile der Media interpretiert, falls keine erkennbare MEI als Abgrenzung vorlag. Dies erklärt sehr wahrscheinlich die Diskrepanzen zwischen verschiedenen Untersuchern. Unklar ist allerdings, wo genau die Synthese der elastischen und kollagenen Fasern lokalisiert ist. Die meisten Autoren beschreiben erste Veränderungen im Bereich der MEI (GEISEL u. KUMMEL 1982, KAMIYA u. DAIGO 1989), wobei sie häufig eine Verdopplung oder Aufspaltung der MEI beobachten konnten. Möglicherweise handelt es sich dabei jedoch um eine de-novo-Synthese von elastischen Fasern in diesem Bereich, wie von WREDE (1999) bei der Stute beschrieben. Ob diese in der Intima gebildeten Fasern durch eine aktive Migration von Mediamyozyten in periphere Schichten verlagert werden oder ob mit der Zeit zunehmend weiter vom Gefäßlumen entfernte Zellen zur Fasersynthese angeregt werden, ist schwer zu unterscheiden. Da die Mediamyozyten zur Synthese von extrazellulärer Matrix fähig sind (WREDE 1999), ist theoretisch eine Bildung von Fasern in allen Bereichen der Media möglich. Auch erstrecken sich in stark veränderten Gefäßen die konzentrisch angeordneten Ringe aus überwiegend elastischen Fasern bis zur Adventitia. Auch GEISEL (1982) beschreibt bei uterinen Gefäßen älterer Rehe, dass die gesamte Gefäßwand von elastischen und kollagenen Fasern durchsetzt ist. Auch sollen Stromazellen zur Synthese von Fasern fähig sein (SCHULZ 1991). Beim Schwein beschreibt LANSING (1929) als trächtigkeitsassoziierte Veränderung eine Proliferation der Intima mit Kompression der Media, die jedoch insgesamt relativ unverändert

vorliegen soll. Diese Verhältnisse konnten im untersuchten Material beim Rind nicht bestätigt werden. Allerdings ist auch bei LANSING (1929) nicht ersichtlich, anhand welcher Merkmale Intima und Media unterschieden werden.

### **5.6.2.3 Morphologische Aspekte**

Entgegen den Angaben von KAMIYA u. DAIGO (1989) konnten, wie schon bei RODENBUSCH (2011) geschildert, auch bei Kühen mit mindestens einer Abkalbung unveränderte Arterien im Uterus nachgewiesen werden (Abb.9.2.4, Anhang S.A-16). Insbesondere eine Aufspaltung der MEI, die KAMIYA u. DAIGO (1989) in allen untersuchten Arterien fanden, lag im vorliegenden Untersuchungsgut nur vereinzelt vor (Abb.10.2.5, Anhang S.A-16). Vielmehr zeigten sich zwischen den einzelnen Ringen aus elastischen Fasern unregelmäßig verteilte Mediamyozyten (Abb.9.2.6, Anhang S.A-17), ähnlich wie bei PEITZER (1933) beschrieben. KAMIYA u. DAIGO (1989) wiesen innerhalb der verdickten Intima häufig „intimal cells“ nach, die große glatte Muskelzellen („large smooth muscle cells“, SMC) darstellen. Allerdings geht aus der Arbeit nicht hervor, wo die Grenze zwischen Intima und Media zu ziehen ist. So wurden in der vorliegenden Arbeit bei Fehlen einer MEI alle Anteile der Gefäßwand, in der Myozyten nachweisbar waren, als „Media“ bezeichnet. Zudem ist eine MEI nur in unveränderten Arterien deutlich zu erkennen. In allen anderen untersuchten Gefäßtypen (Arteriolen, Venen, Venulen) kann diese nicht als Grenze zwischen Intima und Media herangezogen werden. Das Einwandern von metabolisch modifizierten Myozyten in die Intima ist auch bei anderen Tierarten beschrieben (GAMMAL 1976, GRÜNINGER 1996, AOYAGI et al. 1997).

In Übereinstimmung mit KAMIYA u. DAIGO (1989) konnten häufig bei ausgeprägteren Veränderungen konzentrische Ringe aus überwiegend elastischen Fasern innerhalb der gesamten Gefäßwand nachgewiesen werden (Abb.9.2.7, Anhang S.A-17). Eine Theorie zur Entstehung dieser konzentrischen Ringe findet sich bei MAHER (1959). Dieser geht von einer Thrombosierung der Gefäße kurz nach der Geburt aus. Dabei soll es zum Teil zu einer vollständigen Obliteration des Gefäßlumens mit nachfolgender Rekanalisierung kommen, durch die ein „Gefäß im Gefäß“ entsteht. Damit würde sich nach jeder Trächtigkeit, innen an die MEI angelagert, eine weitere Schicht Mediamyozyten anschließen, die ihrerseits lumenwärts durch eine neu gebildete elastische Membran gegen das Endothel abgegrenzt ist. Zwar konnten

innerhalb der untersuchten Bioplate in der vorliegenden Studie auch vereinzelt thrombosierte Gefäße nachgewiesen werden, diese führten jedoch nie zu einem vollständigen Verschluss der Gefäße. Auch waren keine Hinweise auf eine zentrale Rekanalisation zu finden oder ein exzentrisches Lumen, wie von MAHER (1959) als Folge einer Reendothelisierung beschrieben. Vielmehr zeigten sich Thromben in Organisation als unregelmäßige Massen mit partieller Wandhaftung und teils starker Entzündungsreaktion und Nekrosen der Gefäßwand, sowie multifokalen Verkalkungen (Abb.9.2.9 a und b, Anhang S.A-18).

KAMIYA u. DAIGO (1989) beschreiben eine Migration von Myozyten (SMC) aus der Intima durch die fenestrierte MEI in die Media in der zweiten Trächtigkeitshälfte. Dieser Vorgang soll sich in der zweiten bis dritten Woche post partum umkehren, so dass wieder vermehrt Myozyten in die Intima wandern. Während sich die Angiosklerose in der Trächtigkeit vermindert, soll sie sich in der Zeit p.p. wieder neu entwickeln. Mit 29 bis 35 Wochen p.p. soll der endgültige Status der Graviditätssklerose erreicht sein (KAMIYA u. DAIGO 1989, GRÜNINGER 1996, WREDE 1999, KERSTEN 2000). Somit ist davon auszugehen, dass innerhalb des untersuchten Materials diese Entwicklungen weitgehend abgeschlossen sind und keinen Einfluss auf die Beurteilung der Angiosklerose ausüben.

Die ausgeprägten Umbauprozesse der Angiosklerose während und nach einer Trächtigkeit erklären möglicherweise die stark unterschiedliche Verteilung der Befunde innerhalb eines Bioplates. Es ist allerdings zu bemerken, dass KAMIYA u. DAIGO (1989) ausschließlich große Arterien des Uterus untersuchten und keine Aussage zu anderen Gefäßtypen (Arteriolen, Venen, Venulen) machen. So ist vermutlich auch zu erklären, dass sie, wie auch PEITZER (1933), bei multiparen Tieren ausschließlich veränderte Arterien vorfanden, während im vorliegenden Material in einzelnen Fällen auch unveränderte Gefäße im Endometrium auftreten. So zeigte PEITZER (1933) auch, dass einzelne „Veränderungen durchaus nicht immer einheitlich in den Arterien von ihrem Ursprung bis zu ihrer Aufteilung anzutreffen sind“. Es kann daher eventuell davon ausgegangen werden, dass größere extrauterine Gefäßstrukturen insgesamt stärkere degenerative Schäden aufweisen, wie dies auch bei der Stute beschrieben ist (LUDWIG 2003).

PEITZER (1933) fand in seinem Untersuchungsgut nur bei einem Tier einen vermehrten Gehalt an elastischen Fasern, „der hier allerdings so stark in Erscheinung tritt, dass die Arterie sich fast dem Bilde eines Gefäßes vom elastischen Typus nähert“. Ähnliche Befunde konnten innerhalb der untersuchten Bioplate relativ häufig auch bei kleinen Gefäßen nachgewiesen werden, so dass große Massen elastischer Fasern nahezu die gesamte Gefäßwand ausfüllten (Abb.9.2.8, Anhang S.A-17). MAHER (1959) konnte in den meisten Fällen elastisches „residual connective tissue“

um die Gefäße finden und führt dies auf einen gestörten enzymatischen Abbau der elastischen Fasern zurück.

Das von PEITZER (1933) beschriebene Bild eines kollagenen Netzwerks innerhalb der Media, das einer Honigwabe gleicht, konnte auch im untersuchten Material häufig vorgefunden werden (Abb.9.2.5, Anhang S.A-16). Allerdings war dieses relativ feine Maschenwerk hauptsächlich bei geringgradig alterierten Gefäßen erkennbar. Bei stärkeren Zubildungen von (meist elastischen) Fasern in der Media ist es oft nicht mehr erkennbar. Allerdings ist auch in unveränderten Arterien ein feines Maschenwerk aus kollagenen Fasern beschrieben (WELSCH 2009, LIEBICH 2009).

Nach PEITZER (1933) sollen die Lamellen aus elastischen Fasern immer von dichten Zügen aus kollagenem Bindegewebe begleitet werden, die nach innen hin zunehmen. Dieses Verhältnis kann anhand des untersuchten Materials nicht grundsätzlich bestätigt werden. Eher sind die kollagenen Fasern in lumennahen Bereichen bei einer ausgeprägten Elastose nahezu vollständig verschwunden (Abb.9.2.6, Anhang S.A-17). Zum Teil bilden die kollagenen Fasern eigene konzentrische Ringe innerhalb der Media bis hin zur Adventitia (Abb.9.2.7, Anhang S.A-17). Auch PEITZER (1933) beschreibt teilweise Arterien, in denen „stärkere Bindegewebsstränge in der äußeren Zone der Media“ auftreten, die von der Adventitia her eingedrungen zu sein scheinen.

Die von PEITZER (1933) im Verlauf der Trächtigkeit beschriebene „Auflockerung“ der Media konnte im untersuchten Material bei nicht-tragenden Kühen nicht festgestellt werden. Entgegen den Angaben von PEITZER (1933), der in keinem Fall eine Veränderung der MEE vorfand, war diese bei stark alterierten Gefäßen oft nicht mehr erkennbar (Abb.9.2.7, Anhang S.A-17). Insgesamt konnte PEITZER (1933) bei den älteren Kühen vor allem starke Veränderungen des elastischen Gewebes nachweisen. Auch innerhalb der vorliegenden Studie konnten überwiegend Elastosen und Elastofibrosen diagnostiziert werden. Die Befunde stimmen überwiegend mit den Veränderungen an den uterinen Gefäßen multiparer Stuten überein, bei denen im Rahmen der Graviditätssklerose zu einer Zubildung von elastischen und / oder kollagenen Fasern in der Media beschrieben ist (GRÜNINGER 1996, LUDWIG 2003).

Ähnlich wie von SCHACHT (1933) beim Vergleich unterschiedlich großer Arterien des Uterus (A. uterina caudalis, A. uterina cranialis) und von WREDE (1999) am Uterus der Stute beschrieben, konnten auch im vorliegenden Fall die stärksten Veränderungen an den größeren Gefäßen nachgewiesen werden. So waren die Arterien meist deutlich stärker und häufiger betroffen als die Arteriolen. Zusätzlich konnten, wie bereits von RODENBUSCH (2011)

beschrieben, innerhalb der Karunkel stärkere Veränderungen als im interkarunkulären Bereich nachgewiesen werden.

## **5.7 Allgemeine Aspekte**

### **5.7.1 Unterscheidung von alters- und abkalbungsassoziierten Veränderungen**

Beim Rind ist meist keine Unterscheidung zwischen trächtigkeits- und altersassoziierten Einflüssen möglich, da die Tiere in konventionellen Haltungen ab einem Alter von etwa 2 ¼ bis 2 ½ Jahren (GRUNERT u. BERCHTOLD 1999) und einer mittleren Günstzeit von 115 Tagen (GRUNERT u. BERCHTOLD 1999) jährlich ein Kalb zur Welt bringen. Insgesamt sind die untersuchten Tiere (Gruppe B und C) jedoch als relativ jung einzuschätzen. Bei der Stute sind altersassoziierte Gefäßveränderungen im Uterus erst ab einem Alter von 15 Jahren nachweisbar (KRIESTEN 1995). Wenn Korrelationen mit der Anzahl der Trächtigkeiten bestehen, könnten diese daher vermutlich eher auf die Parität als auf das Alter der Tiere zurückzuführen sein.

Die nachgewiesenen Gefäßalterationen entsprechen am ehesten denen von jungen und mittelalten multiparen Stuten (WREDE 1999, KRIESTEN 1995). Altersassoziierte Veränderungen, insbesondere in Form einer Perisklerose, wie bei alten Maidenstuten beschrieben (KRIESTEN 1995), fanden sich in der vorliegenden Untersuchung meist nicht. Da kein Material von alten nulliparen Tieren zur Verfügung stand und auch in der Literatur keine Angaben über rein altersassoziierte Befunde an den endometrialen Gefäßen von Rindern vorliegen, kann jedoch nicht sicher beurteilt werden, ob Veränderungen der Gefäße beim alten Rind denen der Stute entsprechen. Laut WREDE (1999) stellt die „Dominanz der elastischen Fasern bei der physiologischen Graviditätssklerose [...] einen Unterschied zur pathologischen Arterio- und Phlebosklerose dar“. Sollte diese Feststellung auch auf das Rind zutreffen, wie auch in den Arbeiten von PEITZER (1933) und KAMIYA u. DAIGO (1989) beschrieben, passen die Befunde der eigenen Untersuchung am ehesten zu trächtigkeitsassoziierten Gefäßalterationen.

### **5.7.2 Prognostische Beurteilung endometrialer Veränderungen im Hinblick auf die Fertilität**

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen endometrialen Veränderungen und der Fruchtbarkeitsleistung der Tiere nachgewiesen werden. Insgesamt waren insbesondere die entzündlichen Alterationen innerhalb des eigenen Materials in den meisten Fällen lediglich geringgradig ausgeprägt. Auch in anderen Studien beeinflussten leichte Endometritiden und Endometrosen die Fruchtbarkeit nicht (RODENBUSCH 2011, MERBACH 2012).

Eine Endometritis innerhalb der ersten 21 Tage p.p. hat meist keinen Effekt auf die Fertilität (DOHOO u. MARTIN 1984c, GALVAO et al. 2009a). Auch PLÖNTZKE et al. (2010) konnte bei extensiv gehaltenen Kühen keinen Einfluss einer zytologisch diagnostizierten subklinischen Endometritis auf die Fruchtbarkeit nachweisen.

Eine verminderte Reproduktionsleistung wird von KASIMANICKAM et al. (2004), GILBERT et al. (2005), BARLUND et al. (2008) und GALVAO et al. (2009) bei Tieren mit einer subklinischen Endometritis, die mittels Zytologie diagnostiziert wurde, beschrieben, wobei hier der Zeitpunkt der Diagnosestellung meist später (>21 Tage p.p.) als in den oben genannten Studien (DOHOO u. MARTIN 1984c, GALVAO et al. 2009a) erfolgt. Ein Vergleich zwischen zytologischen und histologischen Untersuchungen erscheint jedoch kritisch, da die beiden Untersuchungsmethoden oft stark abweichende Ergebnisse liefern (MERBACH 2012). Der genaue Effekt, über den eine erhöhte Anzahl von PMNs im Uteruslumen ohne klinisch erkennbares eitriges Sekret die Fruchtbarkeit einschränkt, ist bislang nicht bekannt (GALVAO et al. 2009a).

Somit ist die Prognose bei der Diagnose einer subklinischen Endometritis schwer einzuschätzen. Einerseits konnte innerhalb der eigenen Studie kein negativer Effekt einer Entzündung auf die Fruchtbarkeit nachgewiesen werden, andererseits sind Therapieversuche bei einer subklinischen Endometritis (z.B. PGF<sub>2α</sub>, intrauterine Ceftiofur-Infusion) meist erfolglos (GALVAO et al. 2009a, GALVAO et al. 2009b). Allerdings wird zum Teil von einer besseren Fertilität nach PGF<sub>2α</sub>-Therapie bei Tieren mit subklinischer Endometritis berichtet (KASIMANICKAM et al. 2004, GALVAO et al. 2009a). Somit erklärt sich die in anderen Studien nachgewiesene verminderte Fertilität bei Kühen mit einer zytologisch diagnostizierten Endometritis nicht nur durch die lokalen Effekte der Entzündung auf die Uterusschleimhaut, sondern vielmehr durch

ihren Einfluss auf die hormonellen Regulationsmechanismen und die Hemmung des ovariellen Zyklus (FOLDI et al. 2006). Somit scheint ein enger Bezug zwischen der hormonellen Funktion von Endometrium und Ovarien zu bestehen. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Kühe, die am 21. Tag p.p. bereits eine zyklische Aktivität aufweisen, seltener an einer subklinischen Endometritis erkranken als solche, bei denen der Zyklus zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingesetzt hat (GALVAO et al. 2009a). Daher scheinen wiederum hormonelle Faktoren die Entwicklung einer subklinischen Endometritis zu beeinflussen. Ein früh einsetzender Zyklus könnte also Indikator für einen guten Gesundheitszustand und einen ungestörten Verlauf des Puerperiums sein (GALVAO et al. 2009a).

Vergleicht man die prognostische Beurteilung mit dem Kategorisierungssystem der Stute (KENNEY u. DOIG 1986, SCHOON et al. 1992), das eine sehr gute Einschätzung der Prognose für eine erfolgreiche Abfohlung anhand der Endometriumbiopsie ermöglicht, so erscheinen folgende Erklärungsansätze denkbar: Zum Zeitpunkt der Besamung befindet sich das Rind im Stadium der höchsten Milchleistung (z.T. >40 Liter Milch/Tag) und meist aufgrund von ungenügenden Futter- / Energieaufnahme-Kapazitäten in einer kritischen Stoffwechsellage. Häufig liegen dazu im Puerperium weitere Erkrankungen wie eine Labmagenverlagerung, eine Hypokalzämie oder eine Ketose vor (CURTIS et al. 1985, KINSEL u. ETHERINGTON 1998, SHELDON et al. 2006a, LEBLANC 2008, SHELDON et al. 2008). Diese Umstände bestehen bei der Stute nicht. Zudem tritt meist schon innerhalb der ersten 14 Tage p.p. die Fohlenrosse auf, die bereits wieder mit relativen guten Trächtigkeitsraten zur Belegung genutzt werden kann (McKINNON et al. 2011). Beim Rind verläuft die erste Brunst meist still (GRUNERT u. BERCHTOLD 1999). Auch wenn ca. 85 % der Kühe bis zum 35. Tag nach dem Kalben wieder eine zyklische Aktivität aufweisen, wird (je nach Betrieb) eine Rastzeit von 60 bis 120 Tagen empfohlen, um Stoffwechselbelastungen zu vermindern und die Energiebilanz zum Zeitpunkt der Besamung zu verbessern (LOTTHAMMER et al. 1970, GRUNERT u. BERCHTOLD 1999). Auch scheinen beim Rind jahreszeitliche Einflüsse auf die Fruchtbarkeit möglich (ETHERINGTON et al. 1985). Insgesamt nimmt die Fruchtbarkeit mit dem Alter der Tiere bzw. der Parität tendentiell ab (ETHERINGTON et al. 1985, COLEMAN et al. 1985) (Abb.4.11, S.62), was unter anderem auf eine verzögerte uterine Involution zurückzuführen sein könnte (GIER 1968).

In diesem Zusammenhang scheinen neben dem Gesundheitszustand des Endometriums zahlreiche andere Faktoren die Fruchtbarkeit zu beeinflussen, da viele Tiere mit intaktem Endometrium aufgrund anderer (v.a. metabolischer und hormoneller) Störungen eine



Subfertilität zeigen (BEAM u. BUTLER 1997, HAMMON et al. 2006). Auch bei der Stute ist eine verminderte Fruchtbarkeit bei Tieren mit schlechtem Ernährungszustand, fortgeschrittenem Alter oder anderen Grunderkrankungen wie equinem Cushing beschrieben (McKINNON et al. 2011). Beim Pferd ist, wie auch in der eigenen Studie, keine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Angiosklerosen uteriner Gefäße und der Fruchtbarkeit nachweisbar (SCHOON 1994a, KRIESTEN 1995). Dabei geht KRIESTEN (1995) davon aus, dass die Gefäße des Myometriums maßgeblich für die uterine Durchblutung verantwortlich sind. Da deren Schädigung mittels Biopsie nicht erfassbar ist, kann zu diesen Zusammenhängen in der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden. Bei der Stute konnte LUDWIG (2003) nur bei einem Drittel der Stuten mit unveränderten arteriellen endometrialen Gefäßen auch intakte extrauterine Arterien finden. Somit scheint die Schädigung der großen Gefäße grundsätzlich schwerwiegender zu sein als die der kleineren vaskuläre Strukturen im Endometrium.

Bei infertilen Schlachtrindern konnte RODENBUSCH (2011) häufig sehr ausgeprägte entzündliche und degenerative Veränderungen des Endometriums nachweisen, so dass ein Einfluss dieser Alterationen auf die Fertilität grundsätzlich denkbar ist. Für zukünftige Studien erscheint sinnvoll, Tiere nach Abschluss der freiwilligen Wartezeit ohne klinisch erfaßbare Grunderkrankungen mittels Biopsie auf ihre Uterusgesundheit hin zu überprüfen. In diesem Zeitraum könnte der Einfluss extrauteriner Störungen geringer sein, was möglicherweise zu einer besseren prognostischen Beurteilung der endometrialen Veränderungen führt. So könnte bei mehrfach erfolglos besamten Rindern die Ursache der Unfruchtbarkeit möglicherweise anhand der Endometriumbiopsie ermittelt werden. In einer frühen postpartalen Phase ist demnach eine Einschätzung der Fertilität anhand der Endometriumbiopsie nicht möglich.

Auch unter Berücksichtigung der Beobachtungen von RODENBUSCH (2011), dass bei sub- bzw. infertilen Kühen insgesamt höhergradige Alterationen im Endometrium auftreten als bei fertilen Tieren, sind weitere Untersuchungen an einem größeren Tiergut mit ausgeprägten endometrialen Alterationen notwendig, um die Effizienz eines Kategorisierungssystems, vergleichbar mit dem der Stute, zu überprüfen. Da in der vorliegenden Studie überwiegend geringgradig ausgeprägte Veränderungen diagnostiziert wurden, ist eine abschließende Aussage über die negativen Effekte endometrialer Erkrankungen beim Rind noch nicht möglich.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Kirsten Busenbach

### **Prävalenz, Morphologie und Entwicklung histomorphologischer Alterationen im Endometrium des Rindes in Abhängigkeit von Alter und Parität**

Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Februar 2013

109 Seiten, 78 Abbildungen, 15 Tabellen, 201 Literaturangaben, 29 Seiten Anhang

Schlüsselwörter: Rind, Kuh, Endometrium, Biopsie, Endometritis, Endometrose, Lymphfollikel, Angiosklerose, Graviditätssklerose, Fertilität, Prognose

Ziel der vorliegenden Arbeit war es,

1. die Einflüsse von Alter bzw. Parität auf Prävalenz und Entwicklung endometrialer Alterationen beim Rind zu untersuchen,
2. einen repräsentativen Überblick über die mittels Endometriumbiopsie erfassbaren Erkrankungen bei klinisch gesunden Kühen zu schaffen
3. die Entwicklung der histopathologischen Befunde nach einer weiteren Trächtigkeit zu dokumentieren.

Grundlage dieser Arbeit sind sechs Endometriumbioptate von klinisch (inklusive rektaler Untersuchung) gesunden Färsen (Gruppe A), 165 Bioptate von klinisch gesunden Kühen (Gruppe B) sowie Bioptat-Paare (Gruppe C) von 46 Tieren, die im Abstand einer Trächtigkeit entnommen wurden. Die Proben der Gruppe A dienten als Kontrollgruppe, wobei die Gefäße als Grundlage für die Normalstruktur vor der ersten Trächtigkeit herangezogen wurden. Innerhalb der Endometriumbioptate der Färsen (Gruppe A) waren keine pathologischen Veränderungen (Endometritis, Endometrose, Angiosklerose) und keine Lymphfollikel nachweisbar. Bezüglich der Endometritis-Prävalenz, die bei 23,6 % lag, ließ sich in Gruppe B keine Abhängigkeit von der Parität oder dem Entnahmezeitpunkt nachweisen. Eine Endometrose trat überwiegend bei Erstkalbinnen (24,4 %) und Tieren mit fünf Abkalbungen (41,6 %) auf. Eine Korrelation mit dem Alter lag nicht vor. Auffällig war die signifikant höhere Endometrose-Prävalenz innerhalb der ersten acht Wochen p.p. (20,1 %), im Vergleich zu später entnommenen Proben (3,2 %). Für das Auftreten von Lymphfollikel, die im Mittel bei 53,3 % der Kühe auftraten, konnten keine Korrelationen mit der Parität oder dem Zeitpunkt der Bioptatentnahme ermittelt werden. Auch scheint weder das Vorliegen einer Endometritis die Entwicklung von Lymphfollikeln zu

begünstigen, noch schützen Lymphfollikel im Endometrium vor einer Entzündung des Uterus. Mit steigender Parität war eine Zunahme der Angiosklerose-Prävalenz zu verzeichnen, allerdings konnte keine statistisch signifikante Korrelation zum Grad der Gefäßveränderungen (anhand der H.E.-Färbung) nachgewiesen werden. Innerhalb der Karunkel lagen signifikant höhergradige Veränderungen vor als in interkarunkulären Gefäßen. Da das Alter der Tiere eng mit der Anzahl der Abkalbungen korreliert, war eine gesonderte Betrachtung der altersassoziierten Einflüsse anhand des untersuchten Materials nicht möglich. Mittels der durchgeführten Untersuchungen ließ sich kein negativer Einfluss der vorwiegend geringgradigen histopathologischen Veränderungen im Endometrium (Endometritis, Endometrose, Angiosklerose, Lymphfollikel) auf die Fertilität (Erstbesamungserfolg, Rastzeit, Güstzeit, Gesamtträchtigkeitsrate) nachweisen. Innerhalb der Gruppe C konnte nach einer weiteren Trächtigkeit ein signifikanter Anstieg der Endometrose-Prävalenz von 7,0 % auf 25,6 % nachgewiesen werden, während der Anteil der Tiere mit einer Endometritis bzw. Angiosklerose nahezu unverändert blieb. Bei einigen Tieren wurde allerdings in der ersten Probe, jedoch nicht im Folgebiopat, eine Endometrose diagnostiziert. Bei einer Kuh lag dabei sogar zuerst eine mittelgradige periglanduläre Fibrose vor, die im zweiten Biopat nicht mehr nachweisbar war. Im Hinblick auf die Entwicklung vaskulärer Alterationen konnte nach einer weiteren Trächtigkeit eine signifikante Zunahme der Faserzubildungen (Pikrosiriusrot-Färbung) in der Tunica media interkarunkulärer arterieller Gefäße und karunkulärer Arterien sowie in der Tunica adventitia von interkarunkulären Arteriolen nachgewiesen werden. Weiterhin wurden im Zweitbiopat anhand der Pikrosiriusrot-Färbung signifikant höhergradigere Veränderungen (Gesamtschädigung) der karunkulären Arterien und Arteriolen diagnostiziert. Für alle übrigen Gefäßtypen lag zwar eine Zunahme der Gesamtschädigung im zweiten Biopat vor, diese war jedoch nicht statistisch signifikant. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten konnten innerhalb des untersuchten Materials vor allem Elastosen und Elastofibrosen nachgewiesen werden. Dabei lagen bezüglich der Art der zugebildeten Fasern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Proben vor. Insgesamt konnten anhand des untersuchten Materials von klinisch gesunden Kühen zahlreiche pathologische Befunde im Endometrium diagnostiziert werden. Allerdings ist die Interpretation der Befunde bislang schwierig, da keine Einflüsse auf die Fertilität nachweisbar waren. Jedoch lagen besonders im Hinblick auf die Endometritis und Endometrose meist nur geringgradige Veränderungen vor, so dass sich diese vermutlich nicht negativ auf die Fruchtbarkeit auswirken. Weiterhin ist anhand der vorliegenden Ergebnisse fraglich, ob eine Endometrose beim Rind als irreversible Erkrankung angesehen werden muss. Hierzu sind weitere Studien erforderlich.

## 7 SUMMARY

Kirsten Busenbach

### **Prevalence, Morphology and Developement of Histomorphological Alterations in the Bovine Endometrium depend on Age and Parity**

Institute for Veterinary-Pathology of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in February 2013

109 pages, 78 figures, 15 tables, 201 references, 29 pages appendix

Keywords: dairy, cows, cattle, endometrium, biopsy, endometritis, endometrosis, lymphocytic foci, angiosclerosis, fertility, prognosis

The present study was performed to

1. examine the influence of age respectively parity on the prevalence and development of endometrial alterations in the bovine endometrium
2. give a representative overview of uterine diseases in clinical healthy cows detectible by biopsy
3. document the changes of pathological alterations after one subsequent pregnancy.

Biopsy samples were obtained from six clinical and gynaecological healthy (nulliparous) heifers (group A) and 165 cows (group B). From 46 animals of group B two tissue samples were taken before and after pregnancy (group C). Group A was used as a control group, especially regarding the physiological structure of blood vessels before the first pregnancy. None of these heifers showed any pathological alterations of the endometrium (endometritis, endometrosis, angiosclerosis, lymphocytic foci).

The prevalence of endometritis in group B (at an average of 23.6 %) showed no correlation to parity or time of sampling. Endometrosis was predominantly diagnosed in first calf cows (24,4 %) and animals which had five pregnancies (41,6 %), which states that there is no linear development. The occurrence of lymphocytic foci, documented in 53.3 % of biopsy samples, was independent of parity and interval to last calving. Neither does an endometritis influence the development of lymphocytic foci nor do these foci protect the uterus against inflammation.

With increasing parity the prevalence of angiosclerosis raises, but there is no correlation to the degree of vascular damage (diagnosed by H.E.-staining). In the caruncular area there was significant more severe angiosclerosis than in the intercaruncular space. Because age and parity were always closely related, a differentiation between these two parameters was not possible.

In the present study a negative influence of (nearly exclusively mild) endometrial alterations on fertility could not be detected.

In group C a significant increase of prevalence of endometrosis between the two biopsies (before pregnancy: 7.0 % / after pregnancy: 25.6 %) was apparent whereas the number of animals with endometritis and angiosclerosis was nearly the same. In some cases the periglandular fibrosis diagnosed in the first tissue sample was not detectable in the one taken after the next pregnancy. One of these cows even showed a moderate endometrosis at first examination.

With the Pikrosiriusrot-Staining a significant increase in fibres in the Tunica media of intercaruncular arterial vessels and caruncular arteries was detectable after pregnancy. Furthermore there was a significant higher degree of total damage of caruncular arteries and arterioles in the second biopsy sample. For all other types of vascular structures there was also an increasing injury of the wall but the differences between the biopsies were statistically not significant. Before and after pregnancy most alterations of the vessel walls consisted of a proliferation of predominantly elastic fibres. Between both biopsy samples no differences regarding the types of fibres (elastic/collagenous) were recognizable.

In conclusion many variable pathological alterations could be detected in the endometrium of clinically healthy cows. However, in the present study, there is no detectable negative influence of these changes on the fertility. Yet in the material investigated there were mainly mild endometritis and endometrosis which are thought to be compatible with pregnancy. At last it can not be ruled out that the endometrosis could be (partial) reversible in the bovine endometrium. For this purpose further examinations are necessary.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

Ahmadi MR, Khodakaram Tafti A, Nazifi S, Ghaisari HR. The comparative evaluation of uterine and cervical mucosa cytology with endometrial histopathology in cows. *Comp Clin Path* 2005;14:90-4.

Aoyagi M, Yamamoto M, Azuma H, Niimi Y, Tajima S, Hirakawa K et al. Smooth muscle cell proliferation, elastin formation, and tropoelastin transcripts during the development of intimal thickening in rabbit carotid arteries after endothelial denudation. *Histochem Cell Biol*. 1997;107:11-7.

Asdell SA. Nationwide research in cattle reproduction. a review. *J Dairy Sci*. 1958;41:863-70.

Asdell SA, Dealba J, Roberts SJ. Studies on the Estrous Cycle of Dairy Cattle - Cycle Length, Size of Corpus Luteum, and Endometrial Changes. *Cornell Vet*. 1949;39:389-402.

Aughey E, Frye FL. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. 1.Aufl. London: Manson; 2001.

Ball L, Olson JD, Mortimer RG. Bacteriology of the postpartum uterus. *CO. Soc. Theriogenol.*; *CO. Soc. Theriogenol.*, Hastings, NE.; 1984. p. 164-9.

Barlund CS, Carruthers TD, Waldner CL, Palmer CW. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*. 2008;69:714-23.

Baumgärtner W. *Pathohistologie für die Tiermedizin*. 1. Aufl. Stuttgart: Enke; 2007.

Beam SW, Butler WR. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod*. 1997;56:133-42.

Berchtold M. Uteruserkrankungen. In: Grunert E, Berchtold M, Hrsg. *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*, 1. Aufl. Berlin und Hamburg: Parey; 1982. S. 258-86.

Blank WG, Ulberg LC, Kidder HE, Simon J, McNutt SH, Casida LE. Inflammatory response of the bovine endometrium. *Am J Vet Res*. 1953;14:179-83.

Bondurant RH. Inflammation in the bovine female reproductive tract. J Anim Sci. 1999;77 Suppl 2:101-10.

Bonnett BN, Martin SW. Path-Analysis of Peripartum and Postpartum Events, Rectal Palpation Findings, Endometrial Biopsy Results and Reproductive-Performance in Holstein-Friesian Dairy-Cows. Prev Vet Med. 1995;21:279-88.

Bonnett BN, Martin SW, Gannon VP, Miller RB, Etherington WG. Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings. Can J Vet Res. 1991a;55:168-73.

Bonnett BN, Martin SW, Meek AH. Associations of Clinical Findings, Bacteriological and Histological Results of Endometrial Biopsy with Reproductive-Performance of Postpartum Dairy-Cows. Prev Vet Med. 1993;15:205-20.

Bonnett BN, Miller RB, Etherington WG, Martin SW, Johnson WH. Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. I. Technique, histological criteria and results. Can J Vet Res. 1991b;55:155-61.

Bonnett BN, Miller RB, Martin SW, Etherington WG, Buckrell BC. Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. II. Correlations between histological criteria. Can J Vet Res. 1991c;55:162-7.

Borsberry S, Dobson H. Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. Vet Rec. 1989;124:217-9.

Bretzlaff K. Rationale for treatment of endometritis in the dairy-cow. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1987;3:593-607.

Brus DHJ. Biopsia uteri of cows. IInd Int Congr Physiol Anim Reprod Copenhagen; 1952;175-87.

Brus DHJ. Biopsia uteri haar Betekenis bij de Studie naar de Orzaken der Steriliteit van het Rund [Dissertation med. vet.]. Utrecht: Kliniek voor veterinaire verloskunde en gynaecologie; 1954.

Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Exp Mol Pathol. 1985;42:139-62.

- Casida LE. Present Status of the Repeat-Breeder Cow Problem. *J Dairy Sci.* 1961;44:2323-9.
- Cerri RL, Rutigliano HM, Lima FS, Araujo DB, Santos JE. Effect of source of supplemental selenium on uterine health and embryo quality in high-producing dairy cows. *Theriogenology.* 2009;71:1127-37.
- Cheong SH, Nydam DV, Galvao KN, Crosier BM, Gilbert RO. Cow-level and herd-level risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows. *J Dairy Sci.* 2011;94:762-70.
- Coleman DA, Thayne WV, Dailey RA. Factors affecting reproductive performance of dairy cows. *J Dairy Sci.* 1985;68:1793-803.
- Constantine MS. A Combined Tissue Stain for Selective Staining of Collagen Elastic Fibers and Acidic Carbohydrates. *J Invest Dermatol.* 1969;52:353-356.
- Cupps PT. Uterine changes associated with impaired fertility in the dairy cow. *J Dairy Sci.* 1973;56:878-84.
- Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Kronfeld DS. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *J Dairy Sci.* 1985;68:2347-60.
- Dahme E. Die nichtentzündlichen Gefäßerkrankungen. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1962;75:101-107.
- Dahme E. Blutgefäße. In: Joest E, Dobberstein J, Pallaske G, Stünzi H, editors. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.* 3. Aufl. Aufl. Berlin, Hamburg: Paul Parey; 1970. S. 240-412.
- Dahme E, Weiss E. *Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.* 6.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2007.
- Dawson FL. Uterine pathology in bovine infertility. *J Reprod Fertil.* 1963;5:397-407.
- Dawson FLM. The Microbial Content and Morphological Character of the Normal Bovine Uterus and Oviduct. *J Agric Sci.* 1950;40:150-156.



Dawson FLM. The normal bovine uterus, physiology, histology and bacteriology. *Vet Rev Annot.* 1959;5:73-89.

Dawson FLM. The bovine uterus - histopathology. *Vet Rev Annot.* 1961;7:31-7.

de Bois CHW, van den Akker S. Enkele opmerkingen over de fertiliteitsprognose bij het rund. *Tijdschr Diergeneeskd.* 1957;82:951-971.

de Kruif A. Uteruserkrankungen. In: Grunert E, de Kruif A, editors. *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind.* 3. Aufl. Berlin: Parey Verlag; 1999. S. 191-207.

de Kruif A, Gunnink JW, de Bois CH. Diagnosis and treatment of postpartum endometritis in cattle. *Tijdschr Diergeneeskd.* 1982;107:717-25.

Deininger G. Histologische Untersuchungen an der Gebärmutterschleimhaut des Rindes im Hinblick auf die Biopsie [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Universität München; 1956.

Devine DA, Lindsay FE. Hysteroscopy in the cow using a flexible fibrescope. *Vet Rec.* 1984;115:627-8

Dogan I, Sonmez G, Sagirkaya H. Histopathological investigation of endometrium in repeat breeder cows. *Indian J Anim Sci.* 2002;72:223-6.

Dohmen MJW, Lohuis JACM, Huszenicza Gy, Nagy P, Gacs M. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology.* 1995;43:1379-1388.

Dohoo IR, Martin SW. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows, II. Age, season and sire effects. *Prev Vet Med.* 1984a;2:655-70.

Dohoo IR, Martin SW. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows, III. Disease and production as determinants of disease. *Prev Vet Med.* 1984b;2:671-90.

Dohoo IR, Martin SW. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows, IV. Effects of disease on production. *Prev Vet Med.* 1984c;2:755-70.

- Dohoo IR, Martin SW. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows, VI. Effects of management on disease rates. *Prev Vet Med.* 1984d;3:15-28.
- Dohoo IR, Martin SW. Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Can J Comp Med.* 1984e;48:1-5.
- Dohoo IR, Martin SW, Meek AH, Sandals WCD. Disease, production und culling in Holstein-Frisian cows, I. The data. *Prev Vet Med.* 1983;1:321-34.
- Donker JD. The sampling of the endometrium of the bovine using a biopsy technique. *J Dairy Sci.* 1952;35:499.
- Drillich M, Beetz O, Pfutzner A, Sabin M, Sabin HJ, Kutzer P et al. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2001;84:2010-7.
- Drillich M, Bergmann J, Falkenberg U, Kurth A, Heuwieser W. Effects of the intensity of a post partum examination on the fertility performance of high yielding dairy cows. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2002;109:386-90.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2010;93:5225-33.
- Eduvie LO, Osori DIK, Addo PB, Njoku CO. Bacteriological investigation of the postpartum uterus: relationship to involution and histopathological findings. *Theriogenology.* 1984;21:733-745.
- Edwards JT. Infectious Sterility in the Large Domestic Animal. *Proc R Soc Med.* 1933;26:1192-1210.
- Elliot L, McMahon HT, Gier HT, Marion GB. Uterus of the cow after parturition: Bacterial content. *Am J Vet Res.* 1968;29:77-81.
- Erb HN, Martin SW. Interrelationships between production and reproductive diseases in Holstein cows. Age and seasonal patterns. *J Dairy Sci.* 1980a;63:1918-24.
- Erb HN, Martin SW. Interrelationships between production and reproductive diseases in Holstein cows. Data. *J Dairy Sci.* 1980b;63:1911-7.

- Erb HN, Martin SW, Ison N, Swaminathan S. Interrelationships between production and reproductive diseases in holstein cows. Path analysis. J Dairy Sci. 1981;64:282-9.
- Espejel M. Histomorphologische und immunhistologische Charakterisierung der Endometrose beim Rind [Dissertation med.vet] Leipzig: Univ. Leipzig; 2012.
- Etherington WG, Martin SW, Bonnett B, Johnson WH, Miller RB, Savage NC et al. Reproductive performance of dairy cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: A field trial. Theriogenology. 1988;29:565-575.
- Etherington WG, Martin SW, Dohoo IR, Bosu WT. Interrelationships between ambient temperature, age at calving, postpartum reproductive events and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. Can J Comp Med. 1985;49:254-60.
- Etribi A, Ibrahim A, Mahmoud K, El-Haggag S, Hamada T, El-Ahmadi I. Antisperm antibodies and human infertility. Fertil Steril. 1982;37:236-9.
- Fissore RA, Edmondson AJ, Pashen RL, Bondurant RH. The use of ultrasonography for the study of the bovine reproductive tract II non pregnant, pregnant and pathological conditions of the uterus. Anim Reprod Sci. 1986;12:167-77.
- Foldi J, Kulcsar M, Pecsai A, Huyghe B, de SC, Lohuis JA et al. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. Anim Reprod Sci. 2006;96:265-81.
- Frei W. Weibliche Geschlechtsorgane. In: Joest E, Hrsg. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. Berlin: Richard Schoetz Verlag; 1925.
- Galvao KN, Frajblat M, Brittin SB, Butler WR, Guard CL, Gilbert RO. Effect of prostaglandin F2alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. J Dairy Sci. 2009a;92:4906-13.
- Galvao KN, Greco LF, Vilela JM, Sa Filho MF, Santos JE. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. J Dairy Sci. 2009b;92:1532-42.
- Gammal EB. Intimal thickening in arteries of rats treated with synthetic sex hormones. Br J Exp Pathol. 1976;57:248-54.

- Geisel O, Kummel K. Trächtigkeitsabhängige Veränderungen am Uterus und den Ovarien des Rehes (*Capreolus capreolus* L.). Eur J Wildl Res. 1982;28:260-264.
- Gier HT, Marion GB. Uterus of the cow after parturition: involutional changes. Am J Vet Res. 1968;29:83-96.
- Gilbert RO. Bovine endometritis - The burden of proof. Cornell Vet. 1992;82:11-14.
- Gilbert RO. The effects of endometritis on the establishment of pregnancy in cattle. Reprod Fertil Dev. 2011;24:252-7.
- Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN, Frajblat M. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. Theriogenology. 2005;64:1879-88.
- Gonzalez HE, Crowell WA, Caudle AB, Thompson FN. Morphometric studies of the bovine uterus: microscopic lesions and retrospective reproductive history. Am J Vet Res. 1985;46:2588-95.
- Green MP, Ledgard AM, Beaumont SE, Berg MC, McNatty KP, Peterson AJ et al. Long-term alteration of follicular steroid concentrations in relation to subclinical endometritis in postpartum dairy cows. J Anim Sci. 2011;89:3551-3560.
- Griffin JFT, Hartigan PJ, Nunn WR. Non-specific uterine infection and bovine infertility; I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post-partum. Theriogenology. 1974;1:91-106.
- Gröhn YT, Erb HN, McCulloch CE, Saloniemi HS. Epidemiology of Reproductive Disorders in Dairy Cattle: Assoziations Among Host Characteristics, Disease und Production. Prev Vet Med. 1990;8:25-39.
- Grunert E, Berchtold M. Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. 3. Auflage. Berlin: Parey Verlag; 1999.
- Grüninger B. Zur Pathogenese von Angiopathien im Endometrium der Stute - Morphologisch-funktionelle Untersuchungen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1996.

Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006;113:21-9.

Hartigan PJ, Murphy JA, Nunn WR. An investigation into the causes of reproductive failure in dairy cows. II. Uterine infection and endometrial histopathology in clinically normal repeat-breeder cows. *Ir Vet Assoc.* 1972;26:245-9.

Hartigan PJ, Nunn WR, Griffin JF. An instrument for obtaining endometrial biopsy specimens from the bovine uterus. *Br Vet J.* 1974;130:160-3.

Herzog K, Bollwein H. Application of Doppler ultrasonography in cattle reproduction. *Reprod Domest Anim.* 2007;42 Suppl 2:51-8.

Hoffmann C. Morphologisch-funktionelle Untersuchungen zur Pathogenese der equinen Endometrose unter besonderer Berücksichtigung endometrialer Proteine und Kohlenhydrate [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Hornebeck W, Tixier JM, Robert L. Inducible adhesion of mesenchymal cells to elastic fibers: elastonection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:5517-20.

Hussain AM, Daniel RC, O'Boyle D. Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerperium in cows. *Theriogenology.* 1990;34:291-302.

Kähn W. Ultraschalldiagnostik an Uterus, Fetus und Ovarien. In: Braun U, Hrsg. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik beim Rind. Berlin: Parey Verlag; 1997. S. 207-25.

Kamiya S, Daigo M. Prepartum and postpartum glycogen accumulation in bovine uterine arteries. *Anim Reprod Sci.* 1988;16:191-8.

Kamiya S, Daigo M. Effect of Pregnancy on Gravid Sclerosis of Bovine Uterine Arteries. *Nihon Juigako Zasshi.* 1989;51:1179-1184.

Kampelmacher EH. An examination, using a biopsy apparatus, in order to obtain an opinion of the microbiology and histology of the uterus in sterile cattle [Dissertation med.vet]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht; 1954.

Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS et al. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2004;62:9-23.

Kaufmann TB, Drillich M, Tenhagen BA, Heuwieser W. Correlations between periparturient serum concentrations of non-esterified fatty acids, beta-hydroxybutyric acid, bilirubin, and urea and the occurrence of clinical and subclinical postpartum bovine endometritis. *BMC Vet Res*. 2010;6:47.

Kenney RM, Doig PA. Equine Endometrial Biopsy. In: Morrow DA, editor. *Current Therapy in Theriogenology*. 2. Aufl. Philadelphia: WB Saunders; 1986. S. 723-9.

Kenney R. The aetiology, diagnosis and classification of chronic degenerative endometritis. *Equine Vet J*. 1992;25:186.

Kersten F. Klinische, histologische und zytologische Untersuchungen im Puerperium der Stute sowie ein Beitrag zur Kyematopathologie unter besonderer Berücksichtigung der Placenta fetalis [Dissertation med.vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2000.

Khodakaram Tafti A, Darashiri MR. Studies on the uterine abnormalities of slaughtered non-pregnant adult cows. *Indian Vet J*. 2000;77:1059-62.

Kinsel ML, Etherington WG. Factors affecting reproductive performance in Ontario dairy herds. *Theriogenology*. 1998;50:1221-38.

Knutti B. Intrauterine Behandlung der Endometritis beim Rind mit Taurolidin [Dissertation med.vet]. Bern: Univ. Bern; 1996.

Knutti B, Kupfer U, Busato A. Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections, or no treatment. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2000;47:609-15.

Kriesten H. Zur prognostischen Bedeutung von Angiopathien im Rahmen der Kategorisierung von Endometriumbiopsien bei Stuten [Dissertation med. vet]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 1995.

- Kummer V, Maskova J, Zraly Z, Canderle J, Veznik Z. Histological and functional alterations in the endometrium of cows with persisting ovarian cysts. *Vet Med (Praha)*. 1998;43:97-104.
- Lansing W. Patholog.-anatom. Untersuchungen über die sog. Graviditätssklerose der Uterusgefäße beim Schwein [Dissertation med.vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1926.
- László F. Beiträge zur pathologischen Histologie des Endometriums des Rindes. *Dtsch tierarztl Wochenschr*. 1935;43:371-3.
- LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet J*. 2008;176:102-14.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2002;85:2223-36.
- Lenz M. Evaluierung der Sonografie als Diagnoseverfahren zur Erkennung subklinischer Endometritiden im Puerperium bei Milchkühen [Dissertation med.vet]. Berlin: Freie Universität Berlin; 2004.
- Liebich HG. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel. 5 Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2009.
- Lin HK, Oltenacu PA, Van Vleck LD, Erb HN, Smith RD. Heritabilities of and genetic correlations among six health problems in Holstein cows. *J Dairy Sci*. 1989;72:180-6.
- Lotthammer KH, Grunert E, Elghamry MI. Fertility disorders in a cattle herd fed with corn- and clover-grass-silage containing estrogens. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 1970;83:353-7.
- Ludwig S. Angiopathien im Genitalbereich von Zuchtstuten -Relevanz mittels Endometriumbiopsie diagnostizierbarer Alterationen- [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2003.
- Maher JA. Morphologic and Histochemical Changes in Postpartum Uterine Blood Vessels. *AMA Arch Pathol*. 1959;67:175-180.

- Manspeaker JE, Haaland MA. Implementation of Uterine Biopsy in Bovine Reproduction - A Practitioners Diagnostic-Tool. *Vet Med Small Anim Clin.* 1983;78:760-6.
- Manspeaker JE, Haaland MA, Davidson JP. Endometrial Biopsy in Cattle Techniques and Interpretation of Findings. *J Am Vet Med Assoc.* 1983a;183:345.
- Manspeaker JE, Haaland MA, Davidson JP. Incidence and degree of endometrial periglandular fibrosis in parity 1 dairy cows. *Vet Med Small Anim Clin.* 1983b;78:943-6.
- Martinez J, Thibier M. Reproductive disorders in dairy cattle: I. Respective influence of herds, seasons, milk yield and parity. *Theriogenology.* 1984;21:569-81.
- McDougall S. Gross abnormalities, bacteriology and histological lesions of uteri of dairy cows failing to conceive or maintain pregnancy. *N Z Vet J.* 2005;53:253-6.
- McDougall S, Macaulay R, Compton C. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim Reprod Sci.* 2007;99:9-23.
- McEntee K. The Uterus: Anatomy. In: McEntee K, Hrsg. *Reproductive Pathology of Domestic Mammals.* 1.Aufl. New York: Academic Press; 1990a. S. 110-7.
- McEntee K. The Uterus: Degenerative and Inflammatory Lesions. In: McEntee K, editor. *Reproductive Pathology of Domestic Mammals.* 1. Aufl. New York: Academic Press; 1990b. S. 142-66.
- McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine Reproduction.* 2.Aufl. Blackwell Publishing Ltd; 2011.
- Merbach S. Prognostische Bewertung endometrialer Veränderungen beim Rind [Dissertation med.vet]. Leipzig: Univ.Leipzig; 2012.
- Messier S, Higgins R, Couture Y, Morin M. Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus. *Can Vet J.* 1984;25:283-8.
- Metzner M., Weiler H. On the importance of histopathological findings of tissue samples of the endometrium for clinical diagnosis of endometritis in cows. *Proc 18th World Buiatric Congress,*



26th Congress of the Italian Association of Buiatrics; 1994 Aug 29-Sep 2; Bologna, Italy. Milano: Bayer, Divisione veterinaria;1994.

Metzner M. Hysteroscopy as a diagnostic aid for uterine diseases of cattle. Tierarztl Prax. 1992;20:364-7.

Miller HV, Kimsey PB, Kendrick JW, Darien B, Doering L. Endometritis of dairy cattle: diagnosis, treatment, and fertility. Bovine Pract. 1980;15:13-23.

Miller JG. A technique of endometrial biopsy in the bovine animal. J Am Vet Med Assoc. 1951;119:368.

Miyagi M. Changes in the arteria uterina media of cows caused by pregnancy. Jpn J Vet Res. 1965;13:137-8.

Mochow CR, Olds D. Effect of Age and Number of Calvings on Histological Characteristics of the Bovine Uterus. J Dairy Sci. 1965;49:642-6.

Morris H, Edwards J, Tiltman A, Emms M. Endometrial lymphoid tissue: an immunohistological study. J Clin Pathol. 1985;38:644-52.

Moss S, Sykes JF, Wrenn TR. Some Abnormalities of the Bovine Endometrium. J Anim Sci. 1956;15:631-9.

Nambo Y. Age-related Morphometrical Changes of Arteries of Uterine Wall in Mares. Zentralbl Veterinarmed A 1995;42:383-7.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere - Band III Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. 4. Aufl. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage; 2004.

Nieberle K, Cohrs P. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 4. Aufl. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag; 1961.

Nieberle K, Cohrs P. Textbook of the special pathological anatomy of domestic animals. 1. Aufl. Oxford: Pergamon Press; 1967.

Noakes DE, Till D, Smith GR. Bovine uterine flora post partum: a comparison of swabbing and biopsy. Vet Rec. 1989;124:563-4.

- Olson JD, Bretzlaff KN, Mortimer RG, Ball L. The metritis-pyometra complex. In: Morrow DA, Hrsg. Current therapy in theriogenology: diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in large and small animals. 2. Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1986. S. 227-36.
- Oltenacu PA, Ferguson JD, Lednor AJ. Economic evaluation of pregnancy diagnosis in dairy cattle: a decision analysis approach. J Dairy Sci. 1990a;73:2826-31.
- Oltenacu PA, Frick A, Lindhé B. Epidemiological study of several clinical diseases, reproductive performance and culling in primiparous Swedish cattle. Prev Vet Med. 1990b;9:59-74.
- Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. Theriogenology. 1986;25:353-81.
- Peitzer G. Die durch funktionelle Beanspruchung während der Trächtigkeit hervorgerufenen histologischen Veränderungen der Art.uter.med. des Rindes. Arch Tierheilkunde. 1933;245-53.
- Peter AT. Use the real-time ultrasonography in bovine and equine reproduction. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 1992;14:1116-25.
- Pierson RA, Ginther OJ. Reliability of diagnostic ultrasonography for identification and measurement of follicles and detecting the corpus luteum in heifers. Theriogenology. 1987;28:929-36
- Pleticha S, Drillich M, Heuwieser W. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of endometritis in dairy cows. J Dairy Sci. 2009;92:5429-35.
- Pleticha S, Heuwieser W. Einteilung und Diagnose der chronischen Endometritis beim Rind: eine Literaturstudie. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2009;116:164-72.
- Plöntzke J, Madoz LV, De la Sota RL, Drillich M, Heuwieser W. Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. Anim Reprod Sci. 2010;122:52-7.
- Raab D. Evaluierung der Cytobrush-Methode zur Diagnostik von subklinischen Endometritiden und Auswirkung der Entzündung auf die folgende Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen [Dissertation med.vet]. Berlin: Freie Universität Berlin; 2004.

- Rasbech NO. The normal involution of the uterus in the cow. Nord Vet Med. 1950;2:655-87.
- Riede UN, Werner M, Schäfer HE. Allgemeine und Spezielle Pathologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004.
- Roberts SJ. Veterinary Obstetrics and Genital Diseases. 1.Aufl. Michigan: Edward Roberts Inc; 1956.
- Rodenbusch S. Makroskopische und histopathologische Untersuchungen am Genitaltrakt sub- und infertiler weiblicher Rinder im klinischen Kontext unter besonderer Berücksichtigung der Endometriumbiopsie [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ.Leipzig; 2011.
- Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the Arterial Smooth Muscle Cell. Science. 1973;180:1332-9
- Rowson LE, Lamming GE, Fry RM. Influence of ovarian hormones on uterine infection. Nature. 1953;171:749-50.
- Ruder CA, Sasser RG, Williams RJ, Ely JK, Bull RC, Butler JE. Uterine infection in the postpartum cow, I. Effect of dietary crude protein restriction. Theriogenology. 1981;15:561-572.
- Rutigliano HM, Lima FS, Cerri RL, Greco LF, Vilela JM, Magalhaes V et al. Effects of method of presynchronization and source of selenium on uterine health and reproduction in dairy cows. J Dairy Sci. 2008;91:3323-36.
- Sagartz JW, Hardenbrook HJ. A clinical, bacteriologic, and histologic survey of infertile cows. J Am Vet Med Assoc. 1971;158:619-22.
- Salasel B, Mokhtari A, Taktaz T. Prevalence, risk factors for and impact of subclinical endometritis in repeat breeder dairy cows. Theriogenology. 2010;74:1271-8.
- Salomon FV, Geyer H, Gille U. Anatomie für die Tiermedizin. 1. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2005.
- Sandals WC, Curtis RA, Cote JF, Martin SW. The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle - a case control study. Can Vet J. 1979;20:131-5.

Santos NR, Lamb GC, Brown DR, Gilbert RO. Postpartum endometrial cytology in beef cows. *Theriogenology*. 2009;71:739-45.

Schacht G. Untersuchungen über die durch die funktionelle Beanspruchung während der Trächtigkeit hervorgerufenen histologischen Veränderungen der Arteria spermatica interna und ihrer beiden Äste sowie der Arteria uterina caudalis des Rindes [Dissertation med. vet]. Oakland: University of California; 1933.

Schmidt-Adamopoulou B. Endometritisdiagnostik beim Rind, ein Vergleich der klinischen mit der pathologisch-histologischen Diagnose von Uterusbiopsieproben. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*. 1978;85:474-7.

Schnider P. Beitrag zur Diagnostik der Endometritis chronica beim Rind mit Hilfe der Uterusbiopsie [Dissertation med.vet]. Bern: Univ. Bern; 1958.

Schoon HA, Schoon D, Klug E. Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute. *Pferdeheilkunde*. 1992;8:355-62.

Schoon D, Schoon HA, Klug E. Angiopathien im Endometrium der Stute: Diagnose und prognostische Bedeutung. In: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Hrsg. DVG-Tagungsbericht, 13. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten; 1994 Mar 24-25; Wiesbaden, Deutschland. p. 17-28.

Schoon HA, Schoon D, Klug E. Klinische Pathologie, Diagnostik und Terminologie endometrial bedingter Fertilitätsstörungen beim Pferd. In: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, editor. DVG-Tagungsbericht, 13. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten; 1994 Mar 24; Wiesbaden. 1994. p. 1-16.

Schoon HA, Schoon D, Klug E. Die Endometriumsbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext. *Pferdeheilkunde*. 1997;13:453-64.

Schult J. Untersuchung zum Einfluss der Zervizitis auf die Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen [Dissertation med. vet]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2009.

Schulz LC. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur endometrialen zytoplasmatischen Potenz beim Rind. *Zentralbl Veterinarmed A* 1960;7:429-76.

Schulz LC. 9. Weibliche Geschlechtsorgane und Milchdrüse. In: Schulz LC, Hrsg. Pathologie der Haustiere. 1. Aufl. Jena: Gustav Fischer Verlag; 1991. S. 576-655.

Schummer A, Vollmerhaus B. Harn- und Geschlechtsapparat. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Hrsg. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 5. Aufl. Berlin: Parey Verlag; 1982. S. 300-415.

Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JH. Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res*. 1986;58:427-44.

Senosy W, Izaïke Y, Osawa T. Influences of metabolic traits on subclinical endometritis at different intervals postpartum in high milking cows. *Reprod Domest Anim*. 2012;47:666-74.

Senosy WS, Uchiza M, Tameoka N, Izaïke Y, Osawa T. Association between evaluation of the reproductive tract by various diagnostic tests and restoration of ovarian cyclicity in high-producing dairy cows. *Theriogenology*. 2009;72:1153-62.

Sheldon IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*. 2004;82-83:295-306.

Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*. 2006a;65:1516-30.

Sheldon IM, Noakes DE. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec*. 1998;142:575-9.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H. Effect of postpartum manual examination of the vagina on uterine bacterial contamination in cows. *Vet Rec*. 2002a;151:531-34.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*. 2002b;123:837-45.

Sheldon IM, Wathes DC, Dobson H. The management of bovine reproduction in elite herds. *Vet J*. 2006b;171:70-8.

Sheldon IM, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J.* 2008;176:115-21.

Simon J, McNutt SH. Histopathological alterations of the bovine uterus. II. Uterine tissue from cow of low fertility. *Am J Vet Res.* 1957;18:241-5.

Skjerven O. Endometrial biopsy studies in reproductively normal cattle; clinical, histochemical and histological observations during the estrous cycle. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1956;22:1-101.

Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH et al. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci.* 1998;81:1555-62.

Smollich A, Michel G. *Mikroskopische Anatomie der Haustiere.* 2.Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1992.

Studer E, Morrow DA. Postpartum Evaluation of Bovine Reproductive Potential - Comparison of Findings from Genital-Tract Examination Per Rectum, Uterine Culture, and Endometrial Biopsy. *J Amer vet med Ass.* 1978;172:489-94.

Széky A, Dózsa L. Feststellung der Unfruchtbarkeitsursachen bei Kühen mit Hilfe des biotischen Verfahrens. *Acta Vet Acad Sci Hung.* 1956;6:259-86.

Széky A, Dozsa L. Biotische Untersuchungen zur Feststellung der Unfruchtbarkeitsursachen von Kühen. *Acta Vet Acad Sci Hung.* 1955;5:99-113.

Theus T, Küpfer U, Leiser R, König H. Endometritis beim Rind aus klinischer, pathologisch-anatomischer und histologischer Sicht. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1979;26:614-34.

van der Kaay FC. New methods of investigating sterility. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr.* 1950;19:251-64.

Vandeplassche M. Comparative aspects of normal and abnormal involution and puerperium in the cow, mare and sow. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr.* 1982;51:554.

- Weber AF, Morgan BB. Cyclic Histological Changes Occurring in the Endometrium of the Virgin Heifer. *J Anim Sci.* 1949;8:646.
- Weihrauch KD, Smollich A, Pendl J. Histologie - Kurs für Veterinärmediziner. 2.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2009.
- Welsch U. Lehrbuch Histologie. 2.Aufl. München: Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
- Westermann S, Drillich M, Kaufmann TB, Madoz LV, Heuwieser W. A clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginoscopy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows. *Theriogenology.* 2010;74:1248-55.
- Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GC, Rycroft A, Dobson H et al. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology.* 2007;68:549-59.
- Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE, Dobson H et al. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology.* 2005;63:102-17.
- Wittenbrink MM, Kirpal G, Thiele D, Fischer D, Krauss H, Bisping W. Detection of *Chlamydia psittaci* in vaginal discharge of cows: a necessary enlargement of bacteriologic diagnosis for the etiologic clarification of fertility disorders in the female cow. *Zentralbl Veterinarmed B.* 1994;41:492-503.
- Wittenbrink MM, Schoon HA, Bisping W, Binder A. Infection of the bovine female genital tract with *Chlamydia psittaci* as a possible cause of Infertility. *Reprod Domest Anim.* 1993;28:129-36.
- Wrede S. Zur Pathogenese der Graviditätssklerose an endometrialen Gefäßen der Stute [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1999.
- Zurgilgen H. Die brunstauslösende Wirkung des Oestradioldipropionates (Ovocyclin) und dessen Einfluss auf die Uterusschleimhaut beim Rinde [Dissertation med. vet]. Zürich: Universität Zürich; 1948.

## 9 ANHANG

### 9.1 Tabellenverzeichnis

**Tab.9.1.1:**

**Verteilung, Grad und Charakter der Endometritis in Abhängigkeit von der Parität (Gruppe B)**

<b>Abkalbungen</b>	<b>Endometritis gesamt</b>	<b>akut-eitrig</b>	<b>chronisch-eitrig</b>	<b>nicht-eitrig</b>
1	<b>17,1 % (7/41)</b>	1 x mgr	3 x ggr	3 x ggr
2	<b>32,6 % (15/46)</b>	-	1 x ggr 1 x mgr	6 x ggr 6 x mgr 1 x hgr
3	<b>18,4 % (7/38)</b>	-	2 x ggr	3 x ggr 2x mgr
4	<b>29,4 % (5/17)</b>	1 x mgr	2 x ggr	1 x ggr 1 x mgr
5	<b>25,0 % (3/12)</b>	-	2 x mgr	1 x ggr
> 5	<b>12,5 % (1/8)</b>	-	-	1 x ggr
unbekannt	<b>33,3 % (1/3)</b>	-	1 x mgr	-



Tab.9.1.2:

## Übersicht der Diagnosen und Befundkombinationen in Gruppe B

Tier	Parität	Endometritis	Lymphfollikel	Endometrose	karunkuläre Angiosklerose	interkarunkuläre Angiosklerose
1	1		X		X	X
2	1					X
3	1	X	X	X		X
4	1			X		X
5	1					X
6	1	X	X		X	X
7	1		X	X		
8	1		X			X
9	1		X		X	X
10	1					X
11	1		X			
12	1				X	X
13	1	X				X
14	1		X	X	X	X
15	1		X			
16	1		X	X		X
17	1					X
18	1				X	X
19	1		X			X
20	1	X	X	X		X
21	1	X				X
22	1		X		X	
23	1		X			
24	1		X			
25	1		X	X	X	X
26	1		X			
27	1					X
28	1		X	X	X	X
29	1		X	X		X
30	1	X	X		X	X
31	1		X		X	X
32	1					
33	1		X		X	X

## 9 ANHANG

Tier	Parität	Endometritis	Lymphfollikel	Endometrose	karunkuläre Angiosklerose	interkarunkuläre Angiosklerose
34	1				X	X
35	1	X	X		X	X
36	1					X
37	1					X
38	1		X			
39	1				X	X
40	1		X	X	X	X
41	1		X			
42	2	X	X		X	X
43	2	X	X		X	X
44	2			X		X
45	2		X		X	X
46	2	X			X	X
47	2		X		X	X
48	2	X				X
49	2				X	X
50	2					
51	2		X			X
52	2					
53	2	X			X	
54	2		X			X
55	2					X
56	2					X
57	2					X
58	2		X		X	
59	2					
60	2	X	X			
61	2					X
62	2	X		X		
63	2					
64	2				X	
65	2				X	X
66	2		X		X	X
67	2					
68	2	X	X		X	
69	2		X		X	X

## 9 ANHANG

Tier	Parität	Endometritis	Lymphfollikel	Endometrose	karunkuläre Angiosklerose	interkarunkuläre Angiosklerose
70	2	X				
71	2	X	X		X	X
72	2	X	X			
73	2		X			X
74	2		X			
75	2	X	X		X	X
76	2	X		X	X	X
77	2					X
78	2			X	X	
79	2		X	X	X	X
80	2					X
81	2				X	X
82	2		X			X
83	2	X	X		X	X
84	2				X	
85	2		X		X	
86	2			X	X	X
87	2	X				
88	3					X
89	3	X			X	X
90	3	X	X	X		X
91	3		X			X
92	3					X
93	3		X			
94	3		X	X	X	X
95	3		X			X
96	3					X
97	3		X		X	
98	3		X	X		X
99	3				X	
100	3				X	X
101	3					
102	3				X	X
103	3					X
104	3		X			X
105	3	X	X		X	X

## 9 ANHANG

Tier	Parität	Endometritis	Lymphfollikel	Endometrose	karunkuläre Angiosklerose	interkarunkuläre Angiosklerose
106	3		X		X	
107	3		X			X
108	3				X	X
109	3	X	X	X		
110	3					
111	3					
112	3	X	X		X	X
113	3	X	X		X	
114	3		X		X	
115	3		X			
116	3		X			X
117	3		X		X	X
118	3		X			X
119	3	X	X		X	
120	3				X	
121	3				X	
122	3		X		X	
123	3				X	X
124	3					
125	3				X	X
126	4		X		X	X
127	4	X				X
128	4				X	X
129	4	X				X
130	4					X
131	4	X	X		X	X
132	4	X		X		X
133	4		X	X	X	X
134	4					
135	4		X		X	
136	4		X		X	
137	4					X
138	4		X	X	X	X
139	4					
140	4	X	X		X	X
141	4		X			X

## 9 ANHANG

<b>Tier</b>	<b>Parität</b>	<b>Endometritis</b>	<b>Lymphfollikel</b>	<b>Endometrose</b>	<b>karunkuläre Angiosklerose</b>	<b>interkarunkuläre Angiosklerose</b>
142	4				X	X
143	5	X		X	X	X
144	5		X			X
145	5				X	X
146	5				X	X
147	5		X	X		X
148	5		X	X	X	
149	5		X		X	X
150	5	X			X	
151	5				X	X
152	5		X	X	X	X
153	5	X	X	X	X	X
154	5		X		X	X
155	6		X			X
156	6		X		X	X
157	6		X		X	X
158	6				X	X
159	7		X		X	X
160	7				X	X
161	8				X	X
162	9	X			X	X
163	unbekannt	X	X		X	X
164	unbekannt					X
165	unbekannt		X		X	X

**Tab.9.1.3:**

**Prävalenzen der mittels Pikrosiriusrot-Färbung beurteilten interkarunkulären Gefäßveränderungen (Gruppe C)**

F = Fibrose; FE = Fibroelastose; EF = Elastofibrose; E = Elastose

Interkarunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Arterien	Intima	69,7	<b>F</b>	-	0
			<b>FE</b>	-	0
			<b>EF</b>	-	0
			<b>E</b>	ggr mgr hgr	51,5 15,2 3,0
	Media	78,8	<b>F</b>	-	0
			<b>FE</b>	ggr	3,0
			<b>EF</b>	ggr mgr	15,1 9,1
			<b>E</b>	ggr mgr	36,4 15,2
	Adventitia	39,4	<b>F</b>	ggr	3,0
			<b>FE</b>	ggr	6,1
			<b>EF</b>	ggr	12,1
			<b>E</b>	ggr mgr hgr	12,1 3,0 3,0

Interkarunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Arteriolen	Intima	23,3	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	-	
			<b>E</b>	ggr mgr	22,1 1,2
	Media	71,1	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr mgr	4,8 3,6
			<b>E</b>	ggr mgr	54,2 8,4
	Adventitia	45,3	<b>F</b>	ggr	4,7
			<b>FE</b>	ggr	3,5
			<b>EF</b>	ggr mgr	4,7 2,3
			<b>E</b>	ggr mgr hgr	20,9 8,1 1,2

Interkarunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Venen	Intima	22,6	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	ggr	4,5
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr	4,5 4,5
	Media	27,3	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr	9,1 9,1
	Adventitia	90,9	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr hgr	50,0 27,3 4,5



Interkarunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Venulen	Intima	1,2	F	-	
			FE	-	
			EF	-	
			E	ggr	1,2
	Media	1,2	F	-	
			FE	-	
			EF	-	
			E	ggr	1,2
	Adventitia	17,4	F	-	
			FE	-	
			EF	-	
			E	ggr mgr	16,2 1,2

**Tab.9.1.4:**

**Prävalenzen der mittels Pikrosiriusrot-Färbung beurteilten karunkulären Gefäßveränderungen (Gruppe C)**

F = Fibrose; FE = Fibroelastose; EF = Elastofibrose; E = Elastose

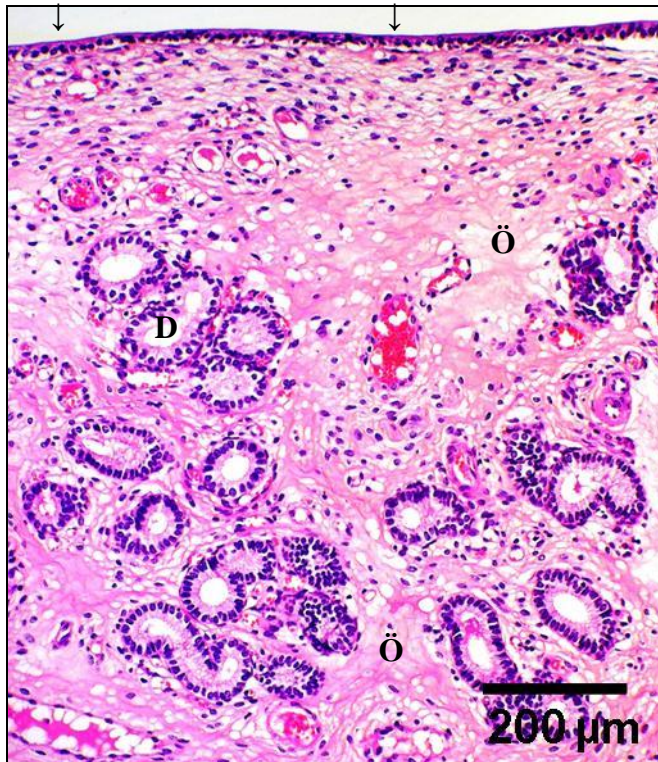
Karunkuläre Gefäße							
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]		
Arterien	Intima	85,2	F	-			
			FE	-			
			EF	ggr	3,7		
			E	ggr	59,3		
	mgr	18,5					
	hgr	3,7					
	Media	88,8	F	-			
			FE	ggr	3,7		
			EF	ggr	11,1		
				mgr	29,6		
	hgr	3,7					
	E	88,8	ggr	22,2			
				mgr	18,5		
			Adventitia	25,9	F	-	
					FE	-	
	EF	ggr			11,1		
E	ggr	14,8					

Karunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Arteriolen	Intima	62,9	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	2,9
				mgr	2,9
			<b>E</b>	ggr	45,7
				mgr	8,6
				hgr	2,9
	Media	85,7	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	5,7
				mgr	25,7
				hgr	2,9
			<b>E</b>	ggr	11,4
				mgr	28,6
				hgr	11,4
	Adventitia	65,7	<b>F</b>	ggr	2,9
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	5,7
			<b>E</b>	ggr	17,1
				mgr	14,3
				hgr	25,7

Karunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Venen	Intima	22,6	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	ggr	4,5
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr	4,5 4,5
	Media	27,3	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr	9,1 9,1
	Adventitia	90,9	<b>F</b>	-	
			<b>FE</b>	-	
			<b>EF</b>	ggr	9,1
			<b>E</b>	ggr mgr hgr	50,0 27,3 4,5

Karunkuläre Gefäße					
Gefäßtyp	Gefäßwand-schicht	Anteil veränderter Gefäßwand-schichten [%]	Diagnose	Grad	Prävalenz/ Diagnose [%]
Venulen	Intima	0,0	F	-	
			FE	-	
			EF	-	
			E	-	
	Media	2,9	F	-	
			FE	-	
			EF	-	
			E	hgr	2,9
	Adventitia	52,9	F	-	
			FE	-	
			EF	mgr	2,9
			E	ggr mgr hgr	32,4 14,7 2,9

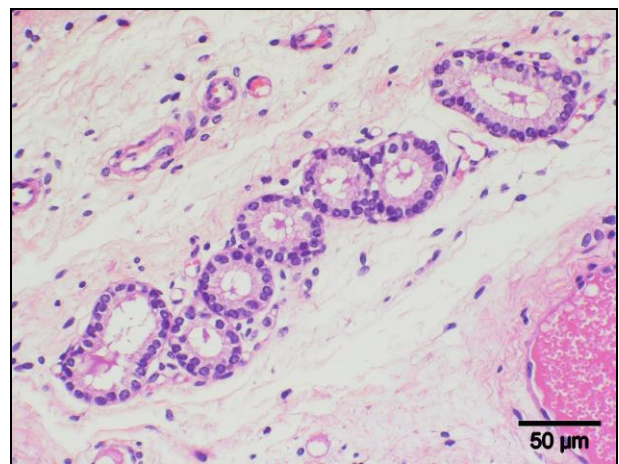
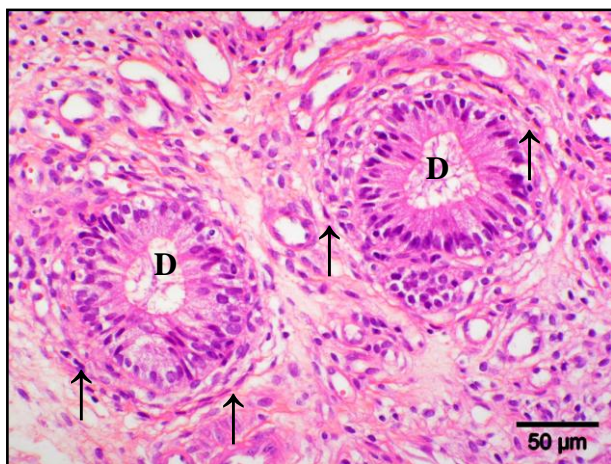
## 9.2 Bilddokumentation



**Abb.9.2.1: unverändertes Endometrium einer Färse (20 Monate alt) (H.E.-Färbung)**

↓ = luminales einreihiges Epithel; D = endometriale Drüsen im Stratum compactum;

Ö = ausgeprägtes stromales Ödem

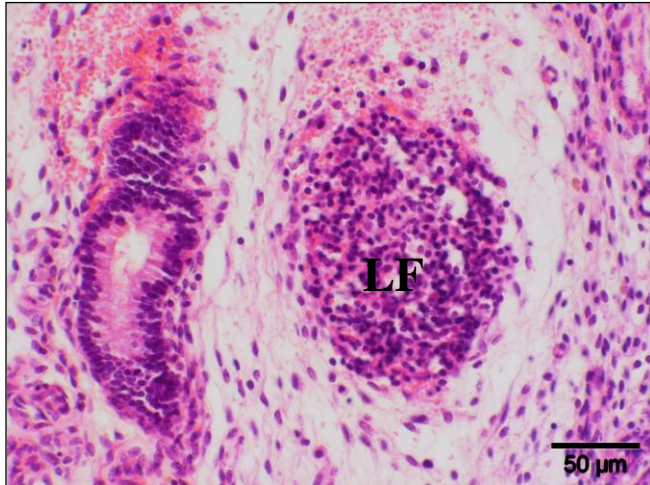


**Abb.9.2.2 a+b: unveränderte endometriale Drüsen bei Färsen (H.E.-Färbung)**

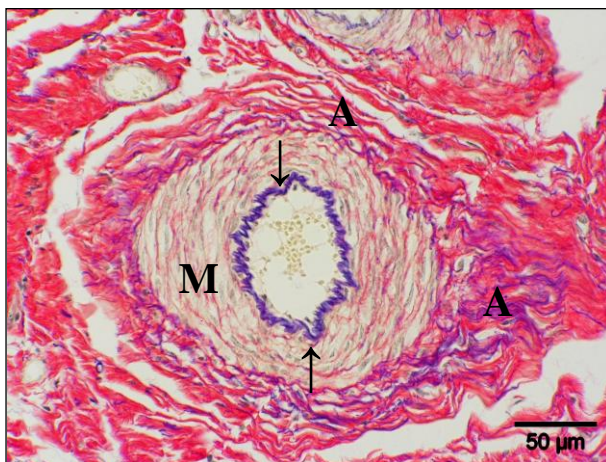
a) links: Drüsen (D) mit einzelnen konzentrischen Schichten von Stromazellen (Pfeile) (Färse, 18 Monate alt)

b) rechts: Drüsen bei ausgeprägtem Stroma-Ödem (Färse, 20 Monate alt)



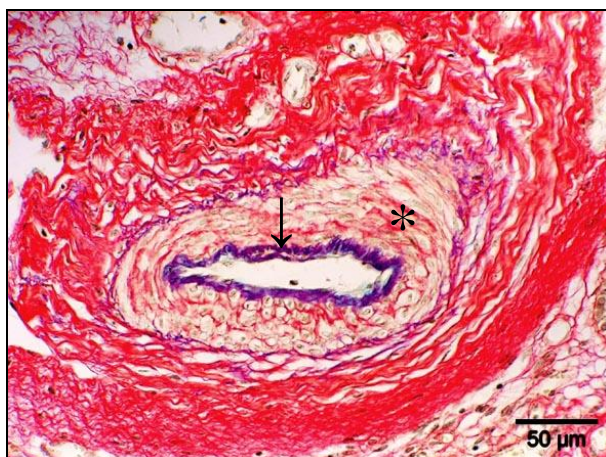


**Abb.9.2.3: Lymphfollikel (LF) im Endometrium einer primiparen Kuh**

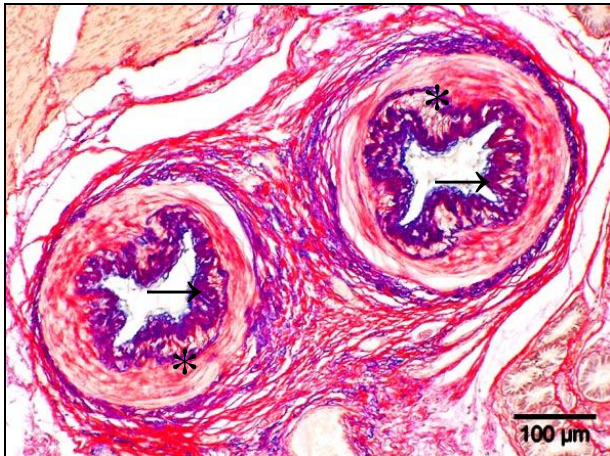


**Abb.9.2.4: unveränderte Arterie einer Kuh mit zwei Abkalbungen**

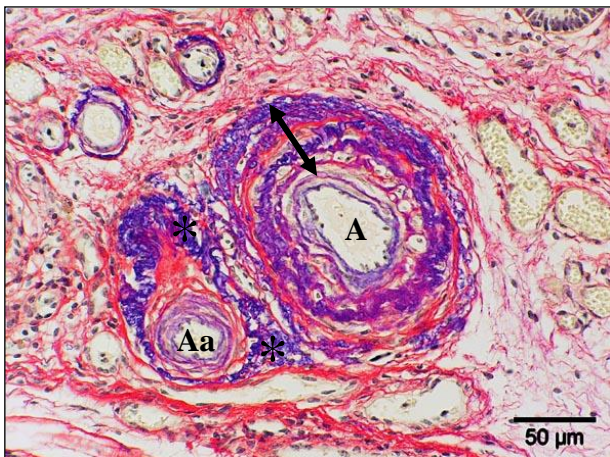
Membrana elastica interna (↓); Media (M); Adventitia (A)



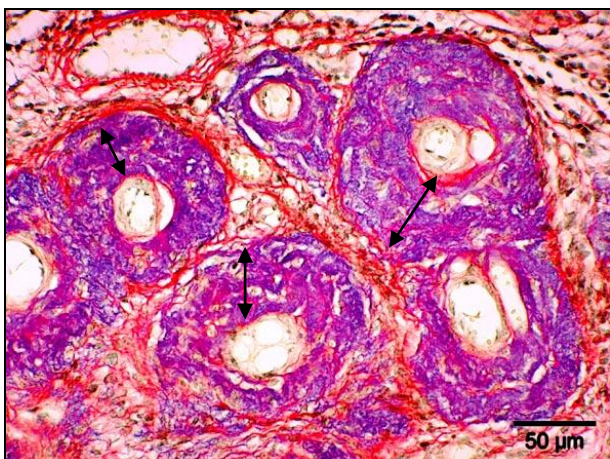
**Abb.9.2.5: Arterie mit geringgradiger Intima-Elastose (↓) und feinem, teils auch grobem kollagenen Netzwerk in der Media (dezent Media-Fibrose \*)**



**Abb.9.2.6: Arterie mit mittelgradiger Intima-Elastose (→) und gering- bis mittelgradiger Media-Elastofibrose (Mediamyozyten \*) (Pikrosiriusrot-Färbung)**

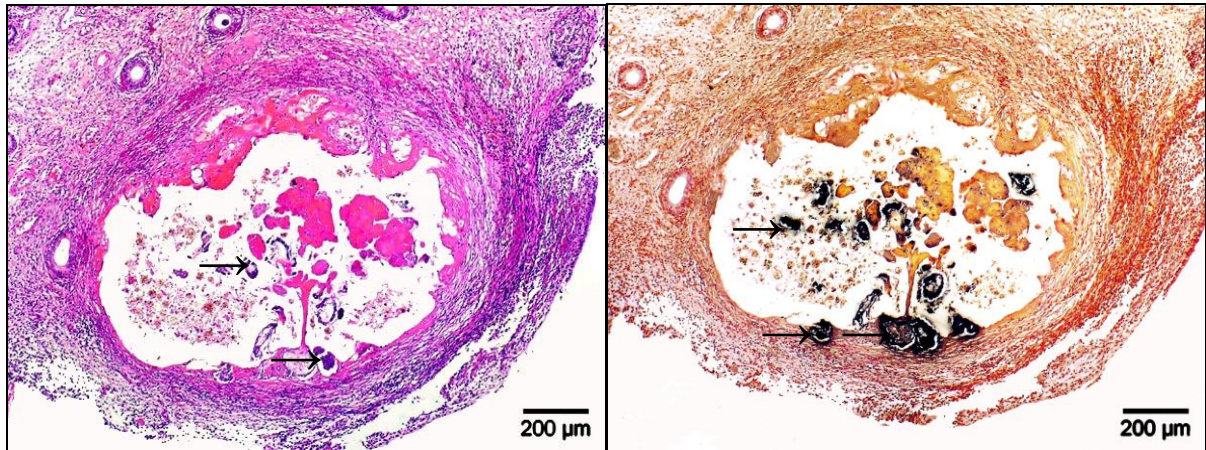


**Abb.9.2.7: kleine Arterie (A) mit mittelgradiger Panelastofibrose (↕); Arteriole (Aa) mit geringgradiger Media- und Perielastose (\*) (Pikrosiriusrot-Färbung)**



**Abb.9.2.8: kleine Arteriolen mit hochgradiger Panelastose (↕) (Pikrosiriusrot-Färbung)**





**Abb.9.2.9 a+b: Thrombosiertes und reendothelialisiertes Gefäß mit Verkalkungen (Pfeile)**  
(links (a): H.E.-Färbung; rechts (b): Kossa-Färbung)

### 9.3 Diagramme

**Abb.9.3.1:**

**Anteil der Tiere mit einer Angiosklerose (interkarunkulär und/oder karunkulär) in Abhängigkeit von der Parität (H.E.-Färbung)**

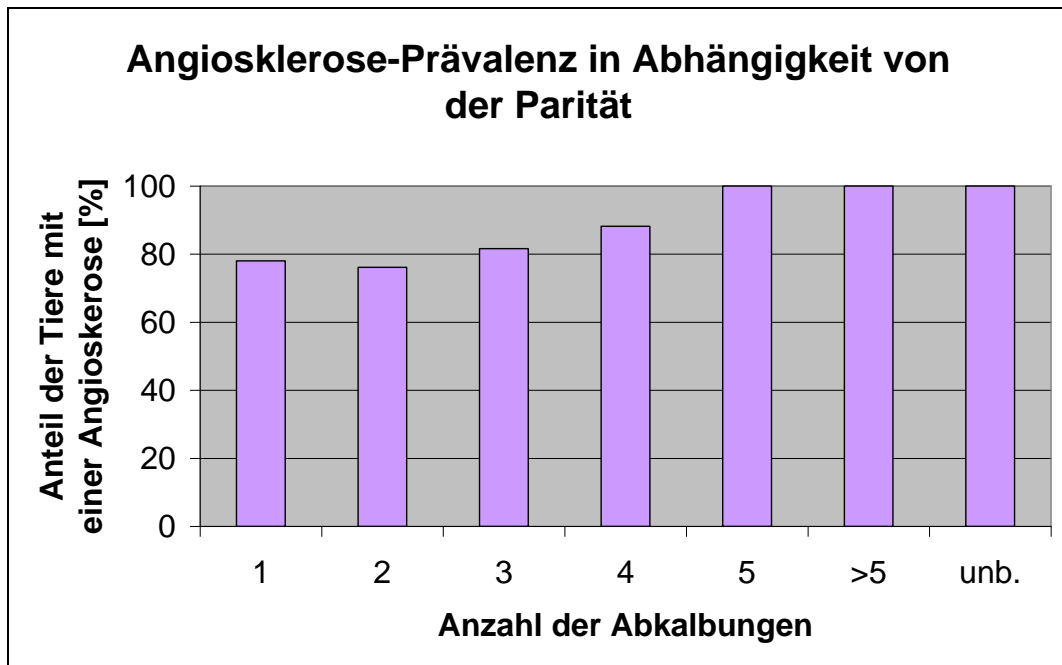
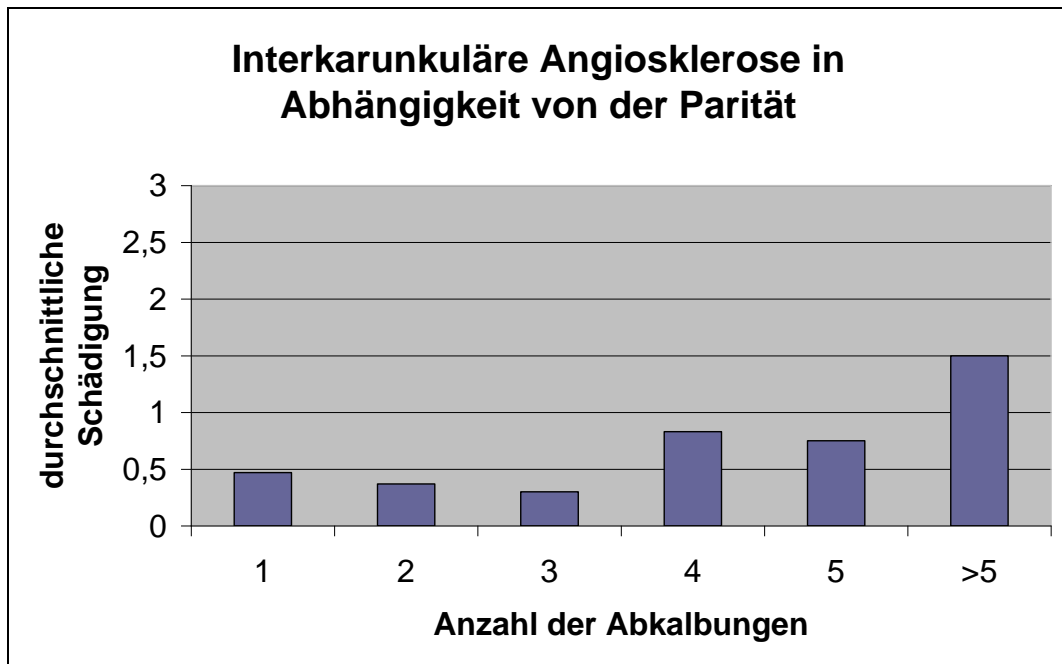


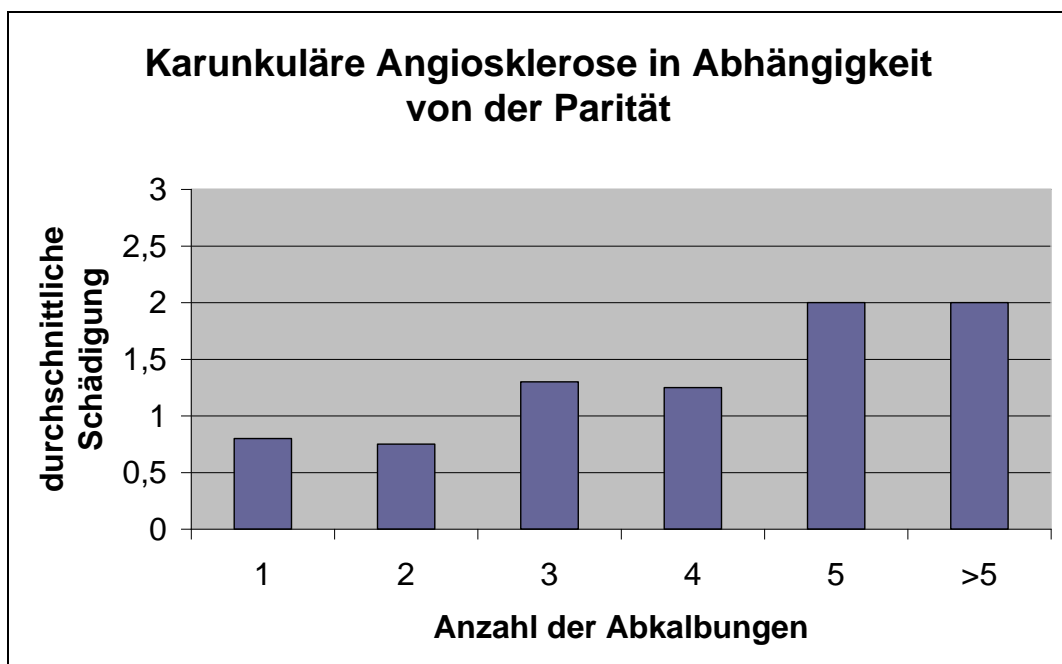
Abb.9.3.2 a und b:

Durchschnittlicher Grad der interkarunkulären (a) bzw. karunkulären (b) Angiosklerose in Abhängigkeit von der Parität

a)



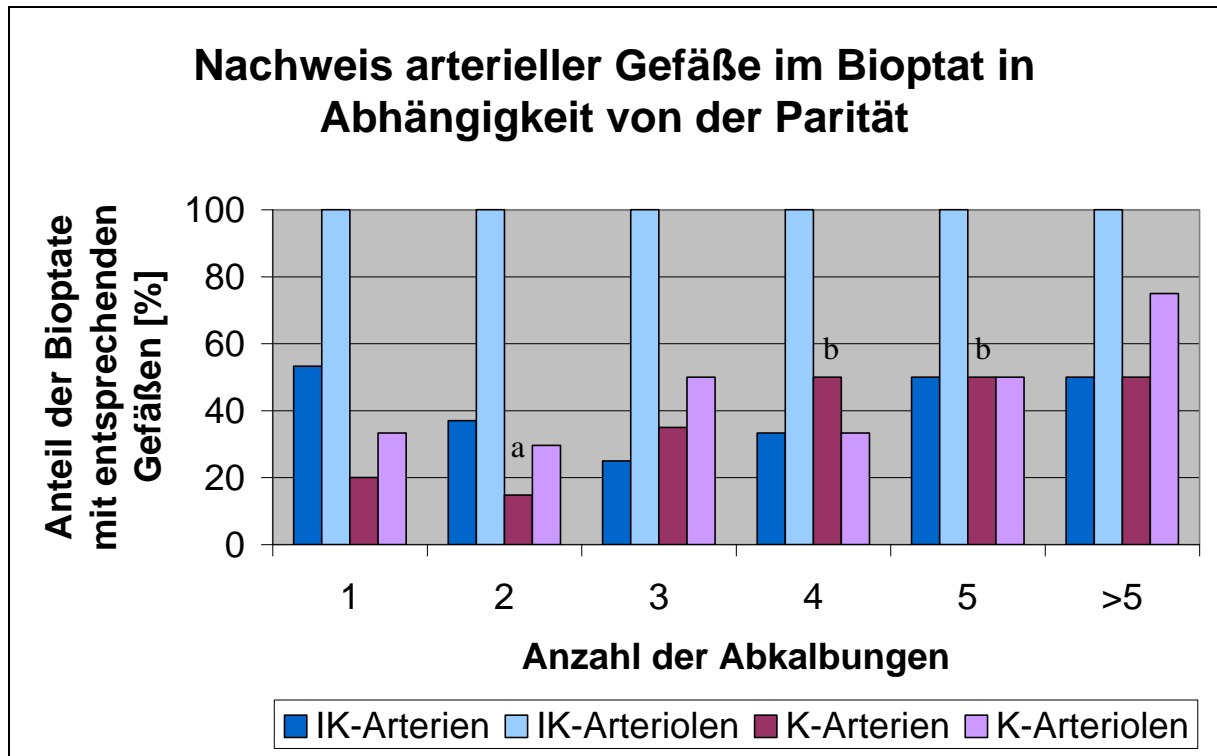
b)



1 = geringgradig; 2 = mittelgradig; 3 = hochgradig

Abb.9.3.3:

Nachweis arterieller Gefäße im Bioptat in Abhängigkeit von der Parität (a/b:  $p < 0,05$ )

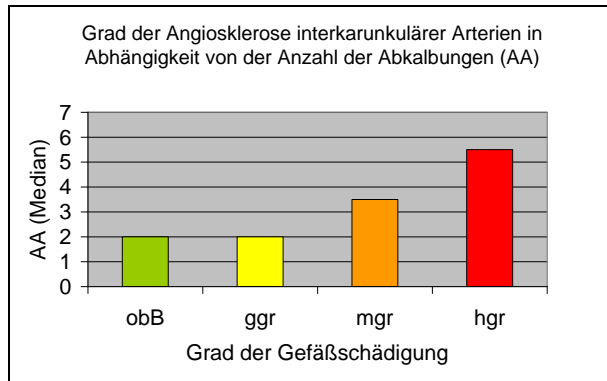


IK = interkarunkuläre; K = karunkuläre

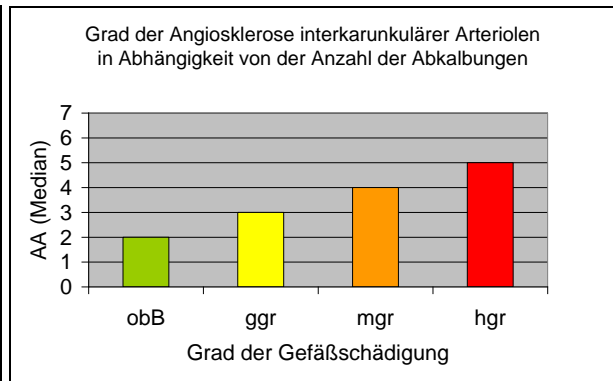
Abb.9.3.4 a-d:

### Grad der Angiosklerose in interkarunkulären Gefäßen in Abhängigkeit von der Anzahl der Abkalbungen (AA)

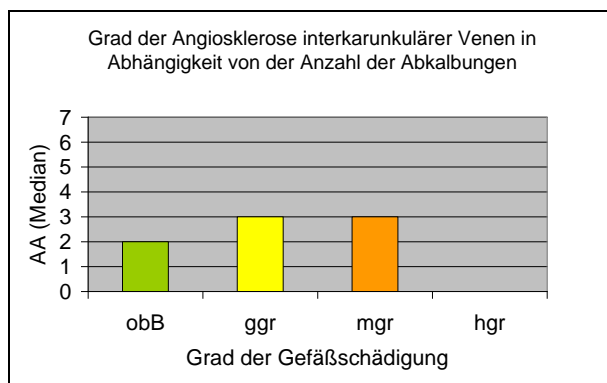
a)



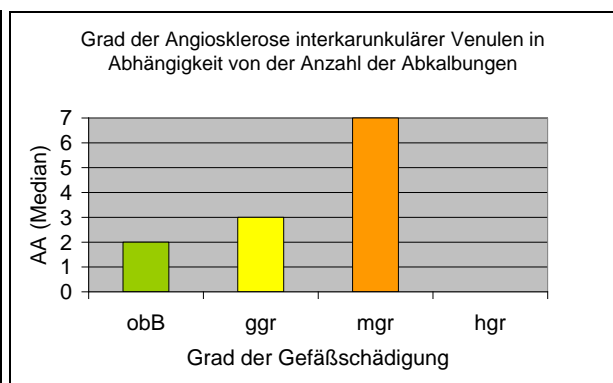
b)



c)



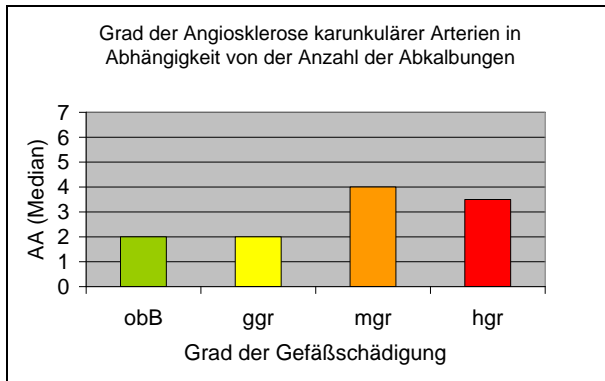
d)



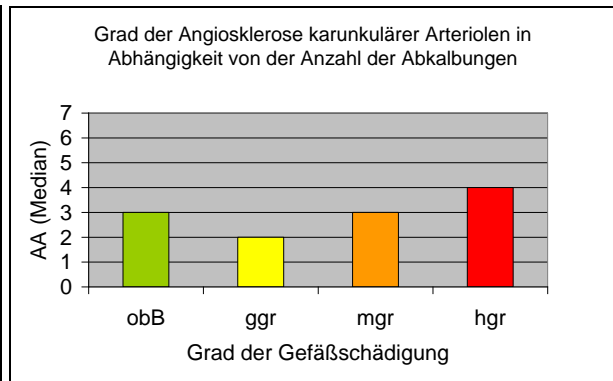
AA = Anzahl der Abkalbungen; obB = ohne besonderen Befund; ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig

**Abb.9.3.5 a-d:****Grad der Angiosklerose in karunkulären Gefäßen in Abhängigkeit von der Anzahl der Abkalbungen (AA)**

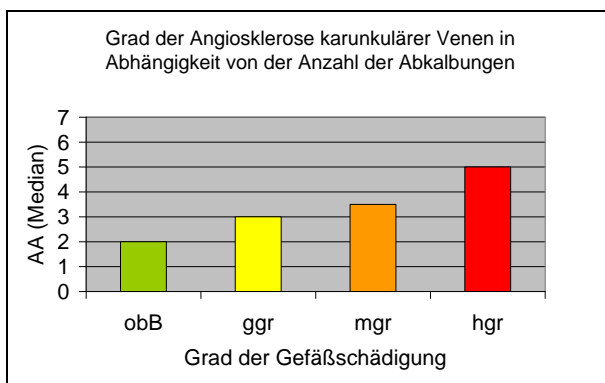
a)



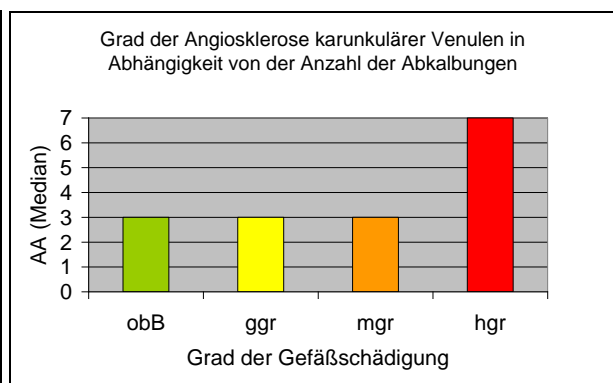
b)



c)



d)



obB = ohne besonderen Befund; ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig

Abb.9.3.6:

Vergleich der Angiosklerose-Prävalenz in Erst- und Zweitbioptat (H.E.-Färbung)

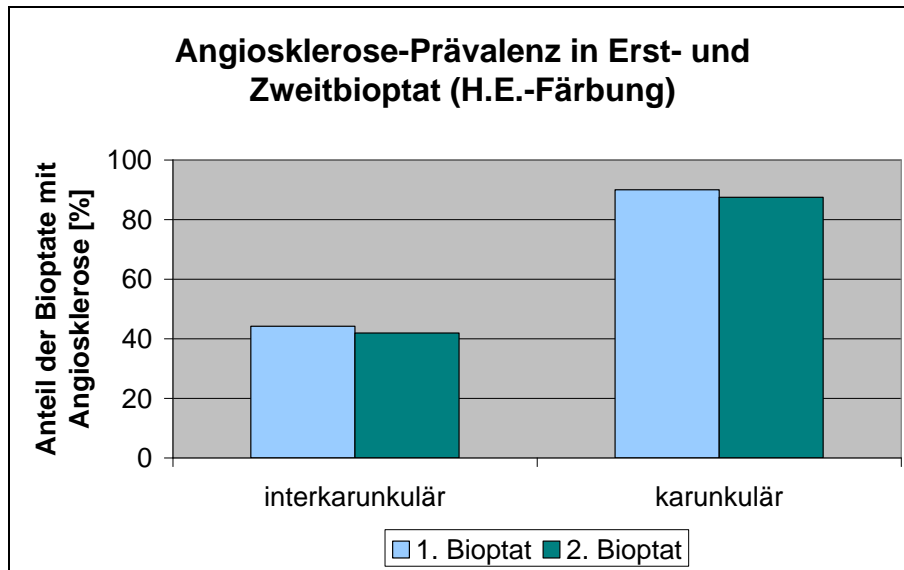
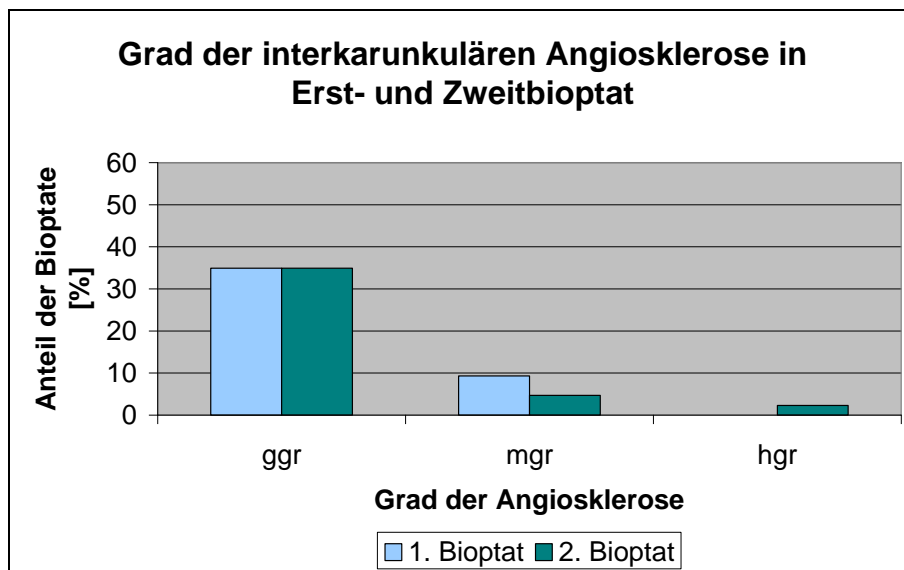


Abb.9.3.7:

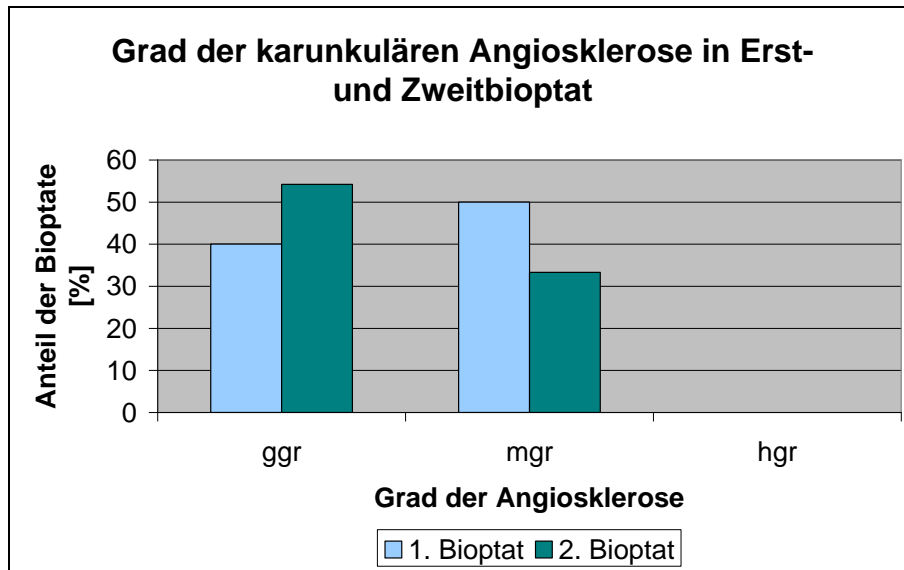
Vergleich des Grades der interkarunkulären Angiosklerose in Erst- und Zweitbioptat (H.E.-Färbung)



ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig

Abb.9.3.8:

Vergleich des Grades der karunkulären Angiosklerose in Erst- und Zweitbioptat (H.E.-Färbung)



ggr = geringgradig; mgr = mittelgradig; hgr = hochgradig

Abb.9.3.9:

Vergleich der Angiosklerose-Prävalenz für interkarunkuläre und karunkuläre Gefäße in Erst- und Zweitbioptat (Pikrosiriusrot-Färbung)

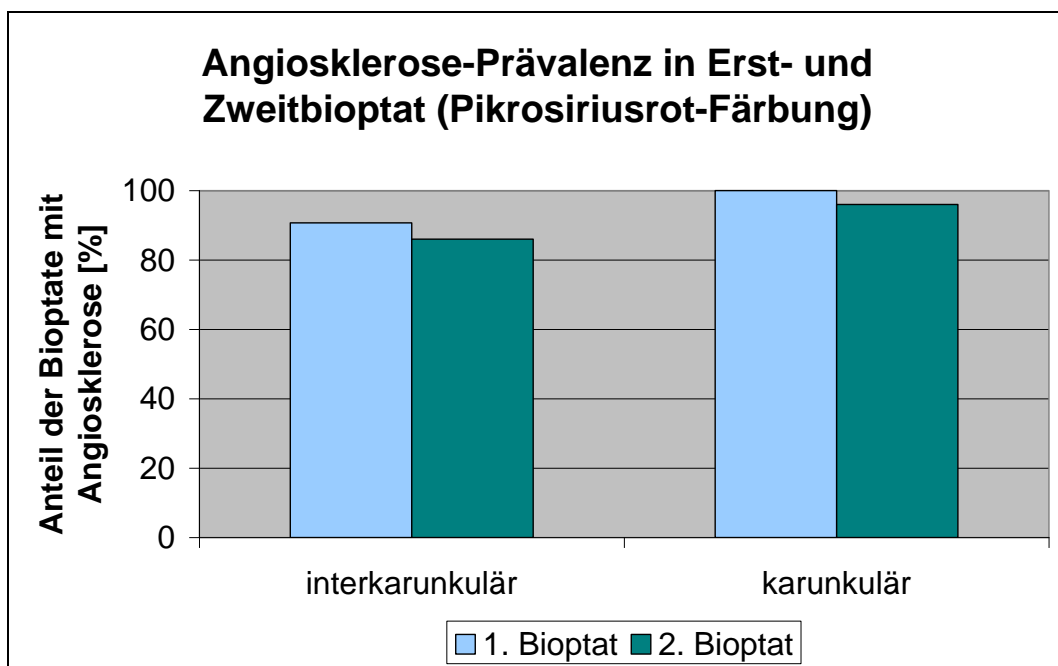




Abb.9.3.10:

Vergleich der Angiosklerose-Prävalenz für die einzelnen Gefäßtypen in Erst- und Zweitbiopstat (Pikrosiriusrot-Färbung)

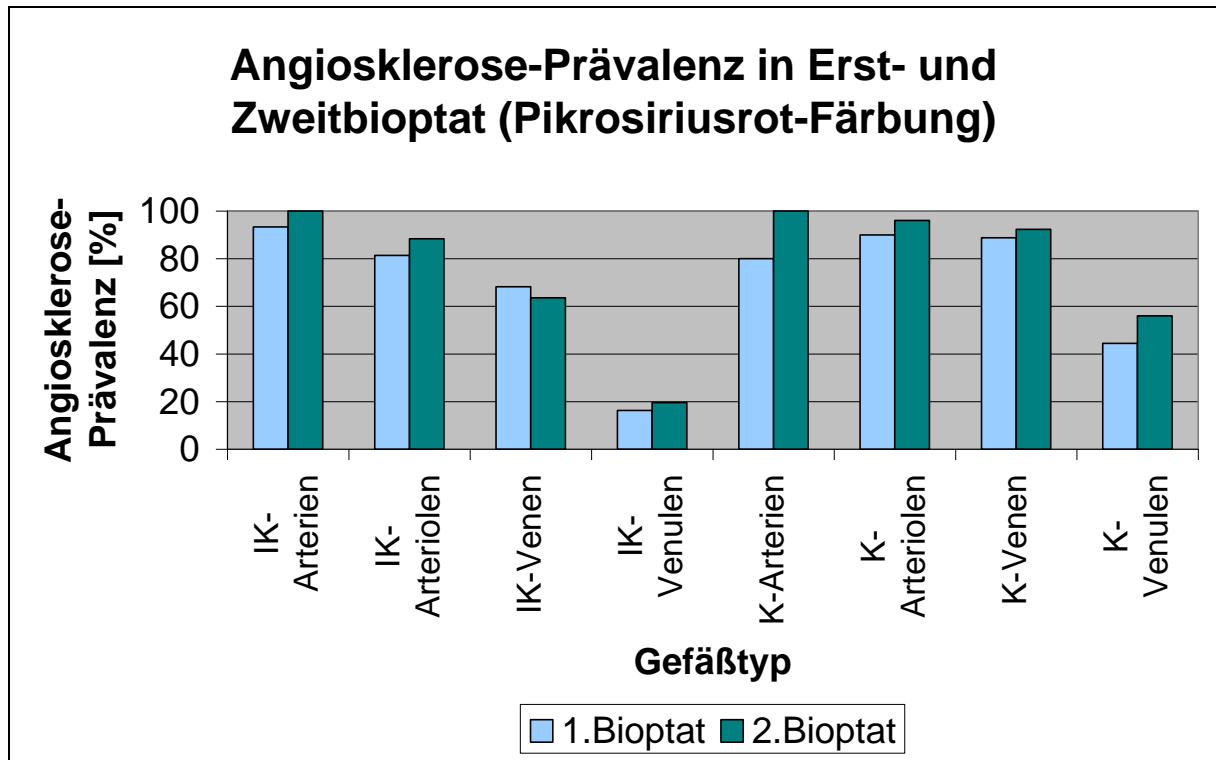
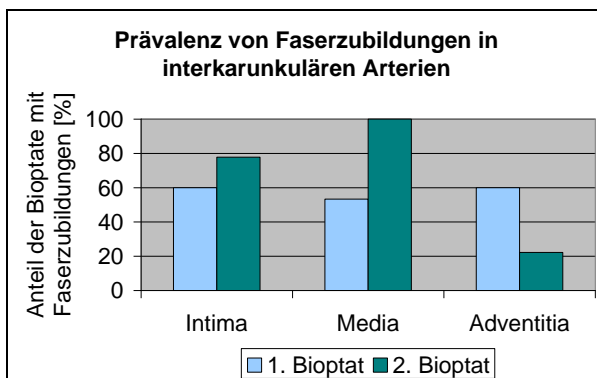


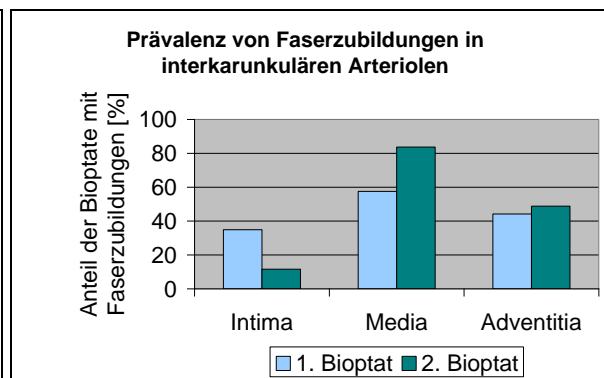
Abb.9.3.11 a-d:

Interkarunkuläre Gefäße: Anteil der Gefäßwandschichten mit Faserzubildungen in Erst- und Zweitbiopstat

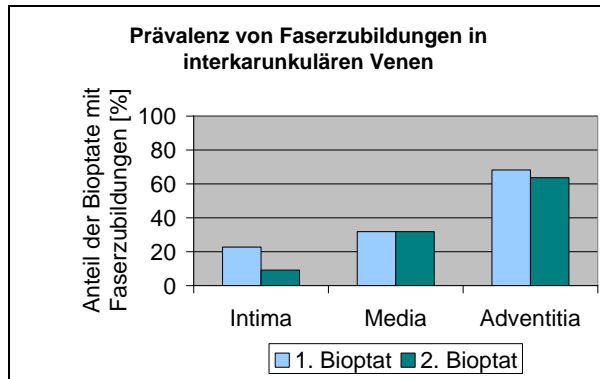
a)



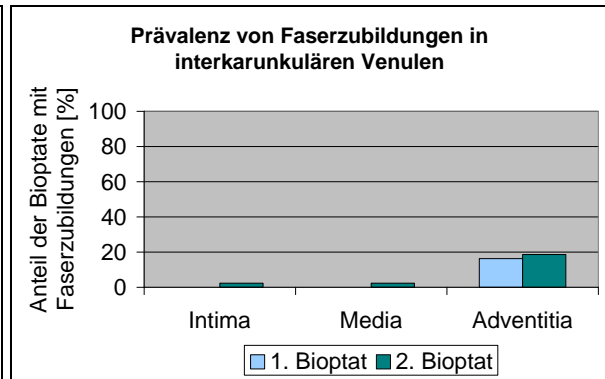
b)



c)

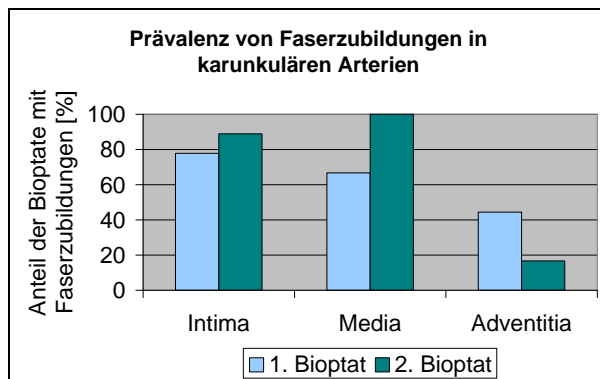


d)

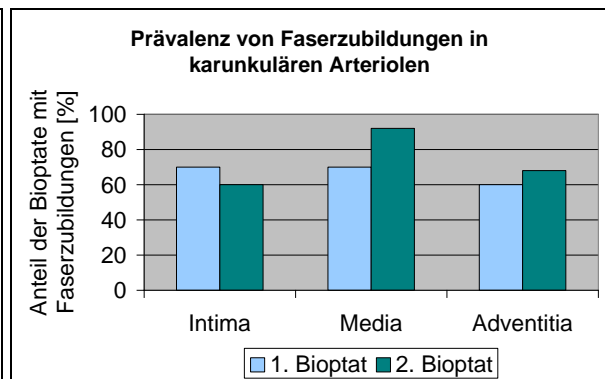
**Abb.9.3.12 a-d:**

**Karunkuläre Gefäße : Anteil der Gefäßwandschichten mit Faserzubildungen in Erst- und Zweitbiopsiat**

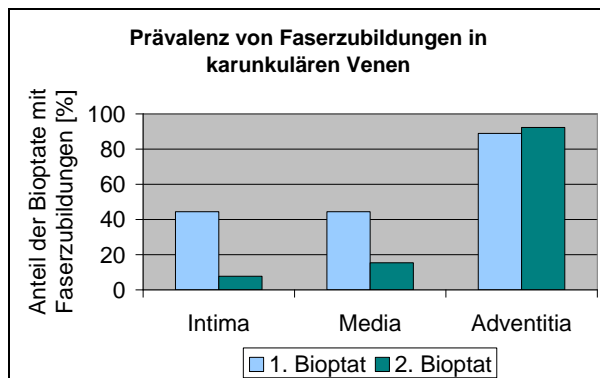
a)



b)



c)



d)

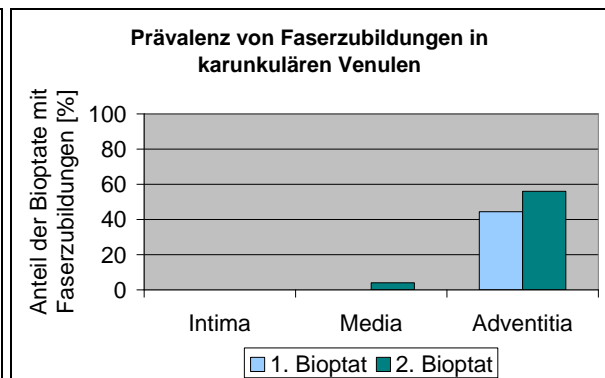
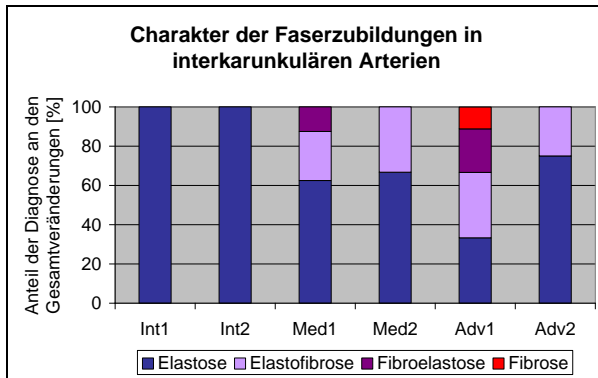


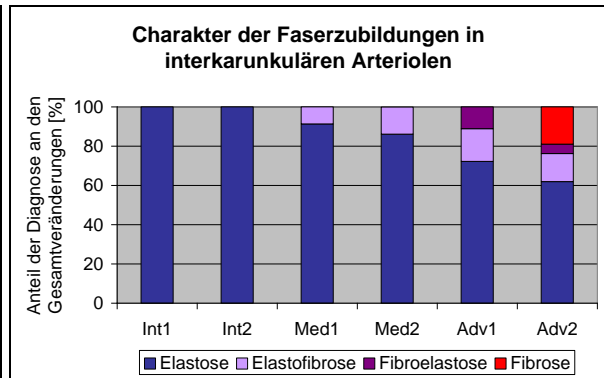
Abb.9.3.13 a-d:

### Anteil elastischer und kollagener Faserzubildung in interkarunkulären Gefäßen in Erst- und Zweitbiopat

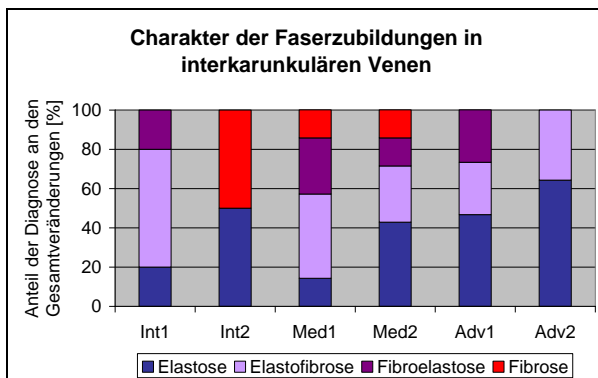
a)



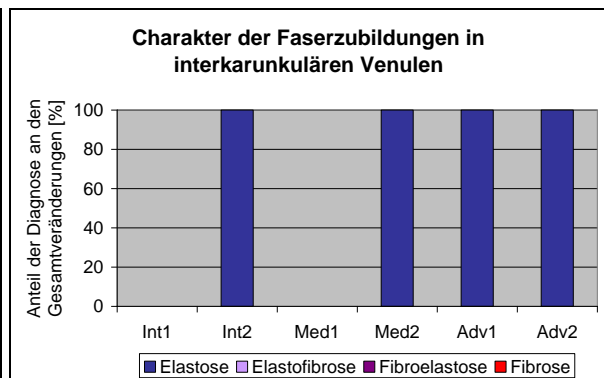
b)



c)



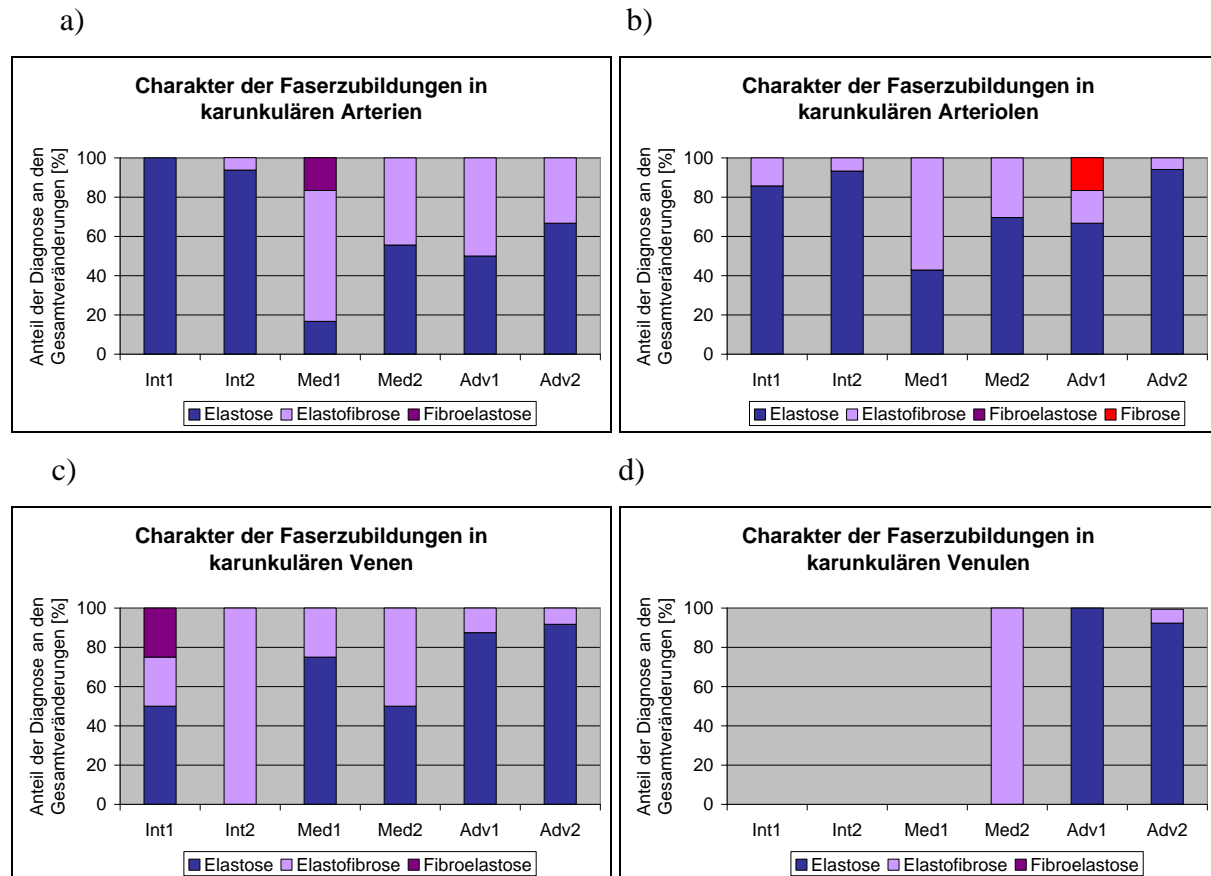
d)



Int1/Int2 = Intima-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat; Med1/2 = Media-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat; Adv1/2 = Adventitia-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat

Abb.9.3.14 a-d:

### Anteil elastischer und kollagener Faserzubildung in karunkulären Gefäßen in Erst- und Zweitbiopat

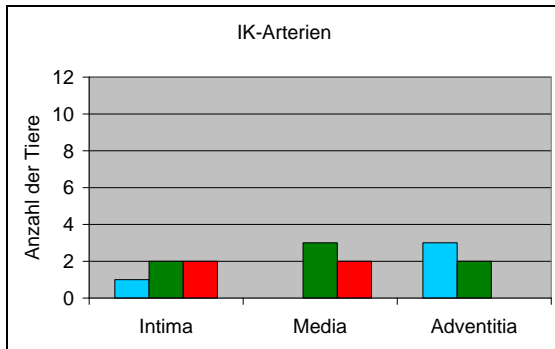


Int1/Int2 = Intima-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat; Med1/2 = Media-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat; Adv1/2 = Adventitia-Veränderungen im ersten / zweiten Biopat

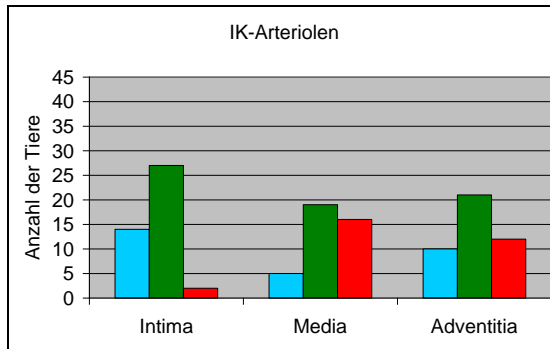
Abb.9.3.15 a-h:

**Vergleich der Faserzubildung innerhalb der Gefäßschichten zwischen Erst- und Zweitbiopstat**

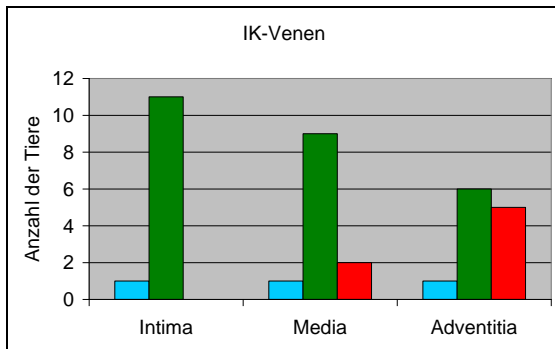
a)



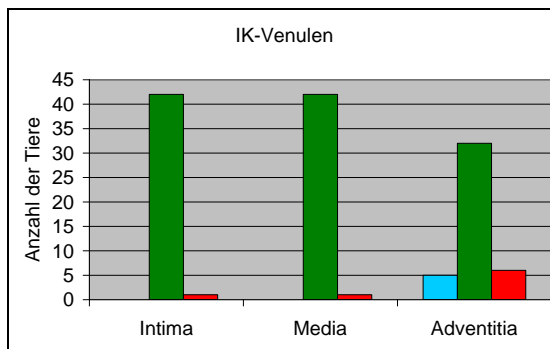
b)



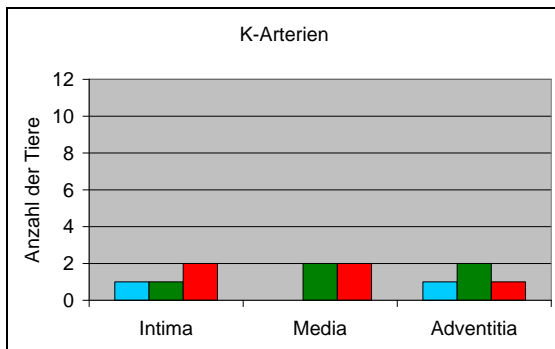
c)



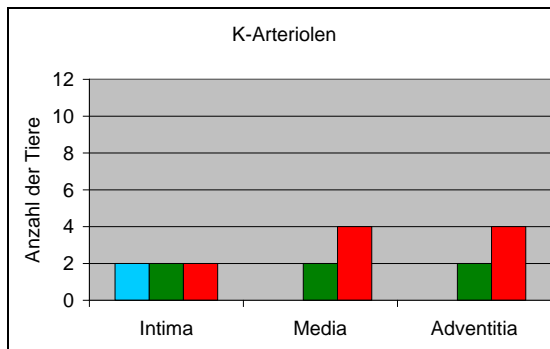
d)



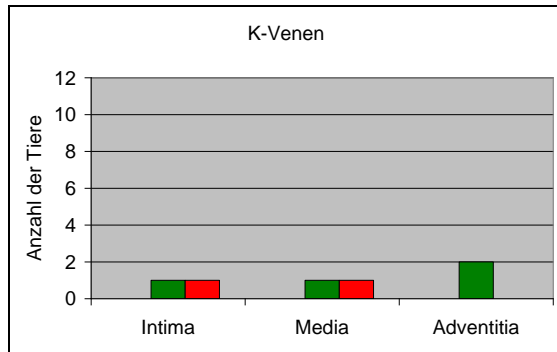
e)



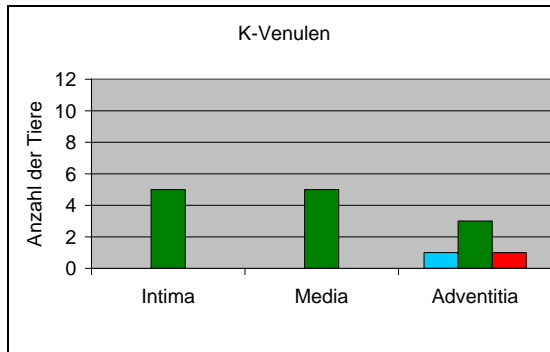
f)



g)



h)



## DANKSAGUNG

Ganz besonders möchte ich mich bei **Herrn Prof. Dr. H.-A. Schoon** für die Überlassung dieses spannenden Themas bedanken und für die freundliche fachliche Unterstützung und Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Auch **Frau Dr. D. Schoon** gilt mein Dank für die Unterstützung bei der schriftlichen Ausarbeitung der Arbeit.

Ich danke **Frau J. Bollwein** für die Probenentnahme, die Dokumentation der Tierdaten und die nette Zusammenarbeit. Ein ganz herzlicher Dank gilt **Herrn Dr. T. Heilkenbrinker** und **Frau J. Rohkohl** von der Landwirtschaftskammer Niedersachsen für die überaus freundliche und langfristige Zusammenarbeit, die Übermittlung von Tierdaten und die Biopat-Entnahmen.

Weiterhin danke ich ganz herzlich **Herrn Prof. Dr. A. Sobiraj** und **den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der AGTK**, insbesondere Herrn Philipp Müller, für die Entnahme der Färsenbiopate und die fachliche Unterstützung.

In besonderem Maße sei **Frau Dr. C. Ellenberger** für die intensive, freundliche, kompetente und zielorientierte Betreuung gedankt, die mir oft geholfen hat, Fehler früh zu erkennen und umgehen und meine Arbeit damit in geregelte Bahnen gelenkt hat.

Bei **Herrn Andreas Richter** möchte ich mich ganz herzlich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Weiterhin danke ich dem gesamten **Patho-Team**, meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen und guten Freunden **Kristin, Kathrin, Toby, Denny, Sandra, FKK, Jan, Kerstin, Anja, Sabine und Sarah, Richard, Liv, Nicole, Lisa, Sarah, Mary, Hilke, Wippie, Gesine, Dani, Lars, Ralf, Bernd, Thomas** sowie den Mitarbeiterinnen des Labors **Frau Schleinitz, Frau Pleitz und Frau Uhlemann** für die immer freundliche, lustige und unkomplizierte Zusammenarbeit, zahlreiche Freizeitaktivitäten, Urlaube (Jambo und Hakuna Matata), sportliche Höhepunkte, die Adresse und das netteste Arbeitsklima der Welt.

**Frank** danke ich für seelisch-moralische Unterstützung, sein Durchhaltevermögen und unsere kleine Familie, meinem Mann **Alex** für geistig-emotionale Entspannung, Kalorien und das Auffüllen der Koffein-Speicher.

Ganz besonders danke ich **Konstantin** für zahlreiche Korrekturen, graphische Beiträge, Fördern und Fordern und alles andere.